Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontokardiologii
Ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel. 22 62 68 950

Warszawa, 30.08.2026 r.

Ocena pracy doktorskiej mgr. Anny Koperskiej pt.

***„Ocena funkcji śródbłonka naczyniowego u pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby przed i po interwencji preparatem berberyny – badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą kontrolowane placebo"***

Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną (MASLD, wcześniej określana jako niealkoholowe stłuszczenie wątroby) to obecnie najczęstsze przewlekłe schorzenie tego narządu. Coraz częściej MASLD postrzegana jest w szerszym kontekście: jako systemowe zaburzenie metaboliczne o istotnych konsekwencjach ogólnoustrojowych, w tym sercowo-naczyniowych, ponieważ choroby układu krążenia, a nie powikłania wątrobowe, są główną przyczyną zgonów w tej populacji, pacjentów. Według metaanaliz MASLD wiąże się ze zwiększonym o 43–45% ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, przy czym ryzyko to rośnie wraz z zaawansowaniem włóknienia wątroby. Kluczowe patomechanizmy łączące obie choroby obejmują insulinooporność nasilającą aterogenną dyslipidemię, przewlekły stan zapalny związany z uwalnianiem cytokin i hepatokin oraz dysfunkcję śródbłonka naczyniowego wynikającą ze stresu oksydacyjnego i zaburzeń sygnalizacji tlenku azotu, co prowadzi do upośledzonej wazodylatacji, zwiększonej sztywności tętnic i przyspieszonego rozwoju miażdżycy. Dlatego dysfunkcja śródbłonka jest jednym z kluczowych, wczesnych ogniw łączących MASLD ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, a jej powstrzymanie stanowi istotny cel badań interwencyjnych. W recenzowanej pracy Doktorantka postanowiła zbadać wpływ stosowania berberyny na parametry funkcji śródbłonka u chorych z MASLD. Wybór berberyny jako interwencji terapeutycznej jest uzasadniony jej udokumentowanym, plejotropowym działaniem metabolicznym, hepatoprotekcyjnym i wazoprotekcyjnym. Istotną wartością koncepcyjną pracy jest precyzyjne zidentyfikowanie luki badawczej: dotychczasowe badania nad berberyną prowadzono w większości u osób z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów (cukrzyca, nieprawidłowa tolerancja glukozy), natomiast niniejsza rozprawa ocenia efekt berberyny u

pacjentów z izolowanym, prostym stłuszczeniem wątroby, bez współistniejących zaburzeń gospodarki węglowodanowej. **Dlatego też uważam, że badania podjęte przez mgr Annę Koperską stanowią oryginalny wkład w rozwój nauki.**

Recenzowana praca została wykonana w Katedrze i Zakładzie Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pod opieką Prof. dr hab. n. med. Moniki Szulińskiej, gdzie zapewniono Doktorantce dostęp do niezbędnych środków, materiałów i technik badawczych.

Dysertacja została przygotowana na podstawie trzech współautorskich artykułów naukowych, w których Doktorantka pełniła wiodącą rolę, opublikowanych w czasopismach naukowych z listy Filadelfijskiej (**o łącznym współczynniku oddziaływania 14,2**; **łączna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 380**). Udział Doktorantki w przygotowaniu opublikowanych prac został szczegółowo opisany oraz potwierdzony poprzez oświadczenia współautorów – nie ma wątpliwości, że wkład pracy mgr. Anny Koperskiej dominował w każdej publikacji wchodzącej w skład ocenianej rozprawy. Badania prowadzone w ramach pracy doktorskiej zostały częściowo sfinansowane ze środków uzyskanych przez Doktorantkę w ramach imiennej dotacji statutowej dla Młodych Naukowców przyznanej przez UMP (No. 502-14-21191730-45058). **Fakt, że wszystkie prace łączy jeden problem badawczy, a Doktorantka współuczestniczyła w pozyskaniu środków na prowadzone badania, świadczy o Jej dojrzałości naukowej.**

Składające się na rozprawę publikacje zostały poprzedzone krótkim wstępem literaturowym, omawiającym podstawy epidemiologii i patogenezy MASLD, a także mechanizmy, poprzez które berberyna mogłaby znaleźć zastosowanie w leczeniu tej choroby i związanych z nią powikłań ze strony układu krążenia. Taka konstrukcja wstępu w pełni uzasadnia podjętą przez Doktorantkę tematykę badawczą i postawione w dysertacji cele.

Cel główny pracy – określenie wpływu 12-tygodniowej suplementacji berberyną na biochemiczne i dynamiczne markery dysfunkcji śródbłonka naczyniowego u pacjentów z MASLD – został sformułowany precyzyjnie i jednoznacznie. Pięć celów szczegółowych logicznie rozwija cel główny, obejmując ocenę biomarkerów biochemicznych, dynamicznych parametrów

naczyniowych, parametrów metabolicznych i antropometrycznych, wskaźników stłuszczenia/włóknienia wątroby oraz analizę zależności między parametrami naczyniowymi i wątrobowymi. Wszystkie cele szczegółowe zostały zrealizowane i odzwierciedlają się w wynikach przedstawionych w pracach składających się na cykl.

W pierwszej z trzech prac składających się na cykl, pt. *Berberine in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-A Review* opublikowanej w *Nutrients*, Doktorantka w oparciu o przegląd literatury omówiła współczesne poglądy na patogenezę stłuszczeniowej choroby wątroby a także, hepatoprotekcyjne działanie berberyny oraz jej potencjalne znaczenie w terapii. Tym samym artykuł ten stanowi rodzaj wstępu do omówionych w kolejnych pracach badań interwencyjnych nad wpływem berberyny na przebieg MASLD i jej powikłań sercowo-naczyniowych.

W drugiej z prac włączonych do cyklu, pt. *Does Berberine Impact Anthropometric, Hepatic, and Metabolic Parameters in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease? Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial* opublikowanej w czasopiśmie *Journal of Physiology and Pharmacology*, Doktorantka przedstawia wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego i kontrolowanego placebo badania klinicznego nad wpływem berberyny na wybrane parametry antropometryczne, wątrobowe i metaboliczne u 70 chorych z MASLD. 12-tygodniowa interwencja oparta na stosowaniu 1500 mg berberyny/dobę przyczyniła się do istotnego obniżenia aktywności ALT i stężenia całkowitego cholesterolu, a także do znamiennego zmniejszenia objętości trzewnej tkanki tłuszczowej, co korelowało (między innymi) ze zmianami wskaźników stłuszczenia wątroby (FLI) i HOMA-IR. Na podstawie uzyskanych wyników, Doktorantka doszła do słusznego wniosku, że berberyna wydaje się być związkiem bioaktywnym, który pozytywnie wpływa na przebieg MASLD, jednakże konieczne są dalsze badania z wydłużonym czasem trwania interwencji, aby w pełni ocenić jej skuteczność i potencjalne zastosowanie kliniczne.

Trzecia z prac włączonych do cyklu, pt *The Influence of Berberine on Vascular Function Parameters, Among Them VEGF, in Individuals with MAFLD: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial,* opublikowana w czasopiśmie *Nutrients*, zawiera wyniki badań nad wpływem interwencji opartej na podawaniu przez 12 tygodni 1500 mg/dzień berberyny na parametry funkcji śródbłonka w opisanej w poprzednim badaniu grupie chorych z MASLD. Doktorantka zaobserwowała, że w badanej populacji, podawanie berberyny prowadziło do statystycznie

istotnego wzrostu stężenia naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF). Co ciekawe, zmiana poziomu VEGF korelowała z obniżeniem wskaźnika FLI, sugerując powiązanie między poprawą metabolizmu wątrobowego a procesami naprawczymi śródbłonka. Dodatkowo badania przeprowadzone z zastosowaniem aparatu SphygmoCor pozwoliły stwierdzić, że zastosowana interwencja prowadziła do znamiennego obniżenia wskaźnika PWA-SP (*Pulse Wave Analysis – Systolic Pressure*). Co istotne, w takcie trwania badania nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, co pozwoliło Doktorantce wyciągnąć wniosek, że berberyna jest bezpiecznym i obiecującym środkiem wspomagającym w terapii MASLD, potencjalnie wywierającym działanie naprawcze poprzez modulację VEGF i wsparcie układu krążenia.

Całość pracy wieńczy dyskusja wyników zawartych w publikacjach składających się na cykl, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis piśmiennictwa liczący 21 pozycji, oraz oświadczenia współautorów dotyczące ich udziału w powstaniu prac składających się na rozprawę doktorską. Doktorantka przedstawiła również pozytywną opinię w Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w sprawie prowadzonych w ramach pracy doktorskiej badań.

Jako lekarz praktyk, uważam, że wyniki prac składających się na rozprawę doktorską mgr Anny Koperskiej stanowią oryginalny i wartościowy wkład w rozwój badań nad terapią MASLD. Od strony warsztatu badawczego do niewątpliwych zalet przedstawionej przez Doktorantkę pracy należy wymienić:

- Zastosowanie najwyższego poziomu dowodu naukowego w badaniach interwencyjnych: randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo (RCT), rzadko spotykane w rozprawach z dyscyplin naukowych medycznych/nauk o zdrowiu o profilu dietetyczno-metabolicznym.
- Rejestrację badania w międzynarodowym rejestrze ClinicalTrials.gov (nr NCT05523024) co spełnia standardy Dobrej Praktyki Klinicznej.
- Precyzyjnie zdefiniowane, rygorystyczne kryteria włączenia i wykluczenia dla uczestników badania, co zapewniło wysoką jednorodność grupy badanej i ograniczenie wpływu zmiennych zakłócających.

- Zastosowanie zwalidowanych narzędzi oceny sposobu żywienia i aktywności fizycznej (FFQ-6, IPAQ), analizy składu ciała metodą bioimpedancji (BIA) oraz nieinwazyjnej oceny funkcji śródbłonka aparatem SphygmoCor co podnosi wiarygodność i powtarzalność uzyskanych wyników.
- Odpowiedni nadzór nad procesem zaślepienia oraz systematyczne monitorowanie przestrzegania protokołu (dzienniczki przyjmowania preparatu, zdalna konsultacja kontrolna w połowie badania).
- Zastosowanie stosunkowo wysokiej, dobrze uzasadnionej literaturowo dawki berberyny (1500 mg/dobę) w odniesieniu do jej niskiej biodostępności doustnej, wraz z rzetelną oceną bezpieczeństwa i tolerancji interwencji.

Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie jednak zwrócić uwagę na kilka kwestii, o których wyjaśnienie poproszę Doktorantkę podczas publicznej obrony pracy:

- Czy przed rozpoczęciem badania przeprowadzono formalną analizę mocy statystycznej (power analysis) uzasadniającą docelową liczebność n = 70? Jeśli tak, jakie założenia przyjęto (spodziewana wielkość efektu, moc testu, poziom α)?
- Jaka była struktura płci uczestników badania i czy analizowano ewentualny modyfikujący wpływ płci lub statusu menopauzalnego na oceniane parametry (estrogeny istotnie modulują funkcję śródbłonka i stężenie VEGF)?
- Czy w licznych analizach korelacji zastosowano korektę na wielokrotne testowanie? Jeśli nie – jak Doktorantka ocenia ryzyko błędu I rodzaju w kontekście dużej liczby przeprowadzonych testów korelacji?
- Czy Doktorantka rozważała alternatywną interpretację wzrostu stężenia VEGF po suplementacji berberyną – jako wyraz nasilonej, kompensacyjnej angiogenezy towarzyszącej ustępowaniu stłuszczenia, a nie jako bezpośredniego efektu naprawczego berberyny?

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

**Podsumowanie**

Po zapoznaniu się z pracą doktorską Pani mgr Anny Koperskiej 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 Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Pani mgr Anny Koperskiej do dalszych etapów postępowania doktorskiego oraz publicznej obrony. Ze względu na rangę podjętego problemu i wysoką wartość poznawczą uzyskanych wyników wnoszę również o wyróżnienie pracy.

Z poważaniem

Podpisano przez/ Signed by:
ALINA
KURYŁOWICZ
Data/ Date: 30.08.2026 20:46
mSzafir

Dr hab. n. med. Alina Kuryłowicz