

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu	
DZIEKANAT WYDZIAŁU LEKARSKIEGO	
wpl. dnia	18 -10- 2017
L.dz. DL/	3883/17
Znak sprawy DL	Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Moniki Daszkiewicz

W od 24.10.2017

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
M. Podhorska-Okołów  
Prodziekan ds. Nauki  
prof. dr hab. Marzena Podhorska-Okołów

pt. „Analiza wybranych czynników aterogennych u chorych z cukrzycą typu drugiego”

wykonanej

w Katedrze i Klinice Geriatrii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
pod kierunkiem

**Prof. dr hab. Małgorzaty Sobieszkańskiej**

Cukrzyca typu 2 jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób w populacji światowej. Wczesna diagnoza oraz eliminacja modyfikowalnych czynników ryzyka choroby stanowi klucz do skutecznego jej leczenia oraz do uniknięcia powikłań narządowych.

Zatem tematyka badań lekarza Moniki Daszkiewicz jest aktualna i ważna, ponieważ na podstawie analizy częstości występowania wybranych czynników aterogennych u chorych z cukrzycą typu 2 podejmuje próbę odpowiedzi na pytanie, czy pacjenci z rozpoznaną chorobą, będący pod opieką specjalistycznej poradni diabetologicznej podejmują wyzwanie jakim jest istotna zmiana dotychczasowego trybu życia, która obok leczenia jest niezbędnym warunkiem zahamowania progresji choroby.

Starannie przygotowana, obszerna rozprawa doktorska lek. Moniki Daszkiewicz ma typowy układ dla tego typu opracowań, obejmuje 175 stron maszynopisu i zawiera poza stroną tytułową spis treści, wprowadzenie, założenia i cel pracy, metody badań, omówienie wyników i dyskusję, wnioski, piśmiennictwo obejmujące 699 pozycji literaturowych, streszczenie w języku polskim i angielskim, spisy tabel i rycin oraz aneks zawierający wykorzystaną w pracy ankietę.

We wprowadzeniu trafnie zatytułowanym: „Cukrzyca jako pandemia XXI wieku” Doktorantka przedstawiła najnowsze wskaźniki dotyczące epidemiologii cukrzycy, przytaczając alarmujące dane z raportu *International Diabetes Federation* z roku 2013 wskazujące, iż na cukrzycę choruje 8,3% (382 mln) osób dorosłych oraz prognozujące wzrost liczby chorych do 592 mln w ciągu kolejnych 25 lat. W oparciu o liczne dane literaturowe oraz prognozy dotyczące wzrostu zachorowań na cukrzycę w kolejnych dekadach, Doktorantka udowodniła, iż cukrzycę należy traktować jako pandemię XXI wieku oraz jak ważne jest prowadzenie szeroko zakrojonych działań profilaktycznych. W kolejnej części wstępu Doktorantka omówiła związek cukrzycy z chorobami sercowo-naczyniowymi, wskazując na stały wzrost zachorowalności na miażdżycowe choroby układu krążenia oraz spowodowany tymi chorobami wzrost śmiertelności w Polsce.

Z przedstawionych przez Doktorantkę danych wynika, iż u 26% polskiego społeczeństwa występuje zespół metaboliczny oraz, iż nieprawidłowe nawyki żywieniowe i niska aktywność fizyczna powodują ekspresję genotypu warunkującego zaburzenia tworzące ten zespół, charakteryzujący się: nadciśnieniem tętniczym, niskim poziomem cholesterolu HDL, hipetri-

glicerydemią i hiperglikemią. Ponadto Autorka rozprawy przytoczyła szereg danych literaturowych wskazujących, iż wysokie BMI predysponuje do cukrzycy typu 2 oraz chorób układu krążenia. W następnych rozdziałach wstępu Doktorantka omówiła związek cukrzycy z chorobami układu krążenia, ze szczególnym uwzględnieniem miażdżycy oraz związek cukrzycy z zespołem metabolicznym. Kolejny podrozdział wstępu został poświęcony na omówienie czynników aterogennych takich jak: hiperglikemia, dyslipidemia cukrzycowa oraz dysfunkcja śródbłonna. W tej części wstępu Doktorantka przytoczyła szereg danych literaturowych wskazujących, iż przewlekła hiperglikemia nasila dysfunkcję śródbłonna, prowadząc do akceleracji procesu miażdżycowego oraz do wzrostu ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia. W ostatnim podrozdziale wstępu Doktorantka omówiła prozdrowotne znaczenie aktywności fizycznej.

Przedstawione we wstępie informacje dotyczące cukrzycy typu 2 świadczą o umiejętności korzystania z literatury naukowej oraz o szerokiej wiedzy Doktorantki, poczynając od aktualnych danych statystycznych dotyczących cukrzycy, do szczegółowej znajomości występujących w tej chorobie zaburzeń na poziomie komórkowym i molekularnym, prowadzących do powikłań sercowo-naczyniowych.

Cel pracy został przedstawiony w sposób jasny i przejrzysty. Celem podjętych przez Doktorantkę badań była ocena rozpowszechnienia i natężenia najważniejszych czynników sprzyjających progresji procesu miażdżycowego w grupie chorych z cukrzycą typu drugiego, a także analiza stylu życia chorych po rozpoznaniu u nich cukrzycy, ze szczególnym uwzględnieniem aktywności fizycznej.

W badaniach zostały wykorzystane zarówno obiektywne kryteria pomiarowe, wskaźniki biochemiczne i czynnościowe, obrazujące natężenie najważniejszych czynników ryzyka miażdżycy u badanych diabetyków, jak również dane pochodzące z kwestionariusza wypełnianego przez pacjentów, dotyczące modyfikacji stylu życia po rozpoznaniu cukrzycy, w tym głównie aktywności fizycznej. Na uwagę zasługuje wykorzystanie przez Doktorantkę karty SCORE do oceny ryzyka zgonu z powodu incydentu sercowo-naczyniowego w ciągu najbliższych 10 lat oraz odniesienie otrzymanych wartości do ocenianych w pracy parametrów, co pozwoliło na obiektywną ocenę znaczenia prognostycznego ocenianych w pracy czynników aterogennych.

Do badań zakwalifikowano ogółem 110 chorych na cukrzycę typu drugiego, w tym 68 kobiet i 42 mężczyzn, w przedziale wieku 34–87 lat, których podzielono na dwie grupy. Grupę I stanowiło 80 osób z okresem jawnej klinicznie cukrzycy typu drugiego wynoszącym od 1 roku do 7 lat ( $4,4 \pm 2,10$ ), leczonych wyłącznie preparatami doustnymi. Grupę II stanowiło pozostałych 30 chorych w której średni czas trwania cukrzycy wynosił  $9,96 \pm 6,32$  lat, wśród których 10 chorych było leczonych wyłącznie insuliną.

Na uwagę zasługuje przejrzyste przedstawienie bardzo licznych wyników badań zobrazowanych logicznie ułożonymi 30 tabelami i 40 rycinami.

Na podstawie przeprowadzonych badań w przebadanej grupie 110 chorych z cukrzycą typu 2 stwierdzono wartości BMI przekraczające normę u 86,7% kobiet i u 92,8% mężczyzn. W okresie od rozpoznania cukrzycy do wykonanego przez Doktorantkę badania u 1/3 chorych przyrost masy ciała przekroczył 10 kg. Otyłość trzewną stwierdzono u 67,3% chorych z grupy I oraz u 90% z grupy II. Nadciśnienie tętnicze, kolejny istotny czynnik ryzyka miażdżycy, występowało u 43,75%, w grupie I i aż u 90% chorych z grupy II. Pomimo rozpoznania cukrzycy, 1/3 badanych chorych nadal paliła papierosy, a regularne stosowanie przeciwmiążdżycowej diety niskotłuszczowej, zadeklarowało niewiele ponad połowę badanych (53%).

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono u obu płci znacznie podwyższone stężenia glukozy na czczo i hemoglobiny glikowanej (HbA1c), trójglicerydów i frakcji LDL-cholesterolu, zarówno u mężczyzn jak i kobiet oraz obniżone średnie stężenie cholesterolu HDL, bez zmian w stężeniu białka CRP. Ponadto wykazano istotne statystycznie korelacje: dodatnie pomiędzy wartościami BMI a stężeniami HbA1c i triglicerydów oraz w grupie badanych kobiet ujemne dla wartości BMI i CRP. Chorobę niedokrwienną serca (ChNS) stwierdzono u prawie połowy badanych (30% z grupy I i aż 96,7% z grupy II). U chorych tych wykazano niższe wartości stężenia we krwi cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, niż u pozostałych diabetyków.

Średni wynik SCORE u chorych z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną ChNS, wskazujący na bardzo wysokie ryzyko zgonu z powodu incydentu CV w najbliższych 10 latach, był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z chorymi na cukrzycę bez jawnej klinicznie ChNS.

U aktywnych fizycznie chorych, stwierdzono znacząco niższe stężenia glukozy we krwi, istotną redukcję obwodu talii oraz znacząco niższe wartości ciśnienia tętniczego i niższe stężenia triglicerydów natomiast istotnie wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Średnie wartości SCORE były niższe u diabetyków stosujących dietę niskotłuszczową oraz u chorych aktywnych fizycznie, natomiast były tym wyższe, im wyższe było stężenie triglicerydów w osoczu krwi, im większy obwód talii, im wyższe tętno spoczynkowe oraz im niższe tętno przy maksymalnym wysiłku.

Spośród badanych diabetyków, 76% uznało subiektywnie swoją aktualną wydolność fizyczną za niską lub średnią, a jako wysoką oceniło swoją kondycję fizyczną 27,9% badanych kobiet i tylko 4,3% mężczyzn. W badanej grupie diabetyków 12 mężczyzn (10,9%) uzyskiwało wydatek energetyczny 1200 kcal tygodniowo, przyjmowany za minimum skutecznej prewencji choroby sercowo-naczyniowej, a 21,8% chorych nie podejmowało regularnej aktywności fizycznej.

W liczącej 35 stron maszynopisu obszernej dyskusji Doktorantka szczegółowo odniosła otrzymane wyniki do badań innych autorów oraz do licznych badań wieloośrodkowych i metaanaliz. Umiejętność krytycznego ustosunkowania się do otrzymanych wyników oraz staranne ich przedyskutowanie w odniesieniu do badań innych autorów, jak również umieszczenie w rozprawie podrozdziału: „Ograniczenia badań”, świadczy o dojrzałości naukowej lekarza Moniki Daszkiewicz oraz pełnym przygotowaniu Autorki rozprawy do podejmowania wyzwań naukowych.

Pomimo, iż w podrozdziale: „Ograniczenia badań”, Autorka pracy wyjaśniła, iż brak analizy przyjmowanych leków był związany z założeniami pracy, mającej na celu ocenę głównie stylu życia chorych na cukrzycę typu 2, jednakże brak uwzględnienia przyjmowanych leków stwarza niebezpieczeństwo błędnej interpretacji otrzymanych wyników. Zaobserwowane niższe wartości stężenia we krwi cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL u chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową w porównaniu do pozostałych diabetyków oraz ujemna korelacja dla wartości BMI i CRP w grupie badanych kobiet były przypuszczalnie spowodowane leczeniem tej grupy chorych statynami. Natomiast istotnie wyższe stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL u aktywnych fizycznie chorych mogło być spowodowane rzadszym stosowaniem statyn w porównaniu do chorych nieaktywnych. Podobnie wyższe średnie wartości tętna spoczynkowego oraz niższe wartości tętna maksymalnego u diabetyków z chorobą wieńcową mogły być związane z leczeniem  $\beta$ -adrenolitykami.

Pomimo, iż Doktorantka w dyskusji szczegółowo rozważa potencjalne przyczyny wymienionych powyżej wyników badań, uwzględniając również możliwość wpływu stosowanych w chorobach układu krążenia leków, rozważania te pozostają w sferze przypuszczeń. Dlatego też, proponuję podczas przygotowania pracy do druku uwzględnienie w badanej populacji chorych leczenia statynami i  $\beta$ -adrenolitykami.

Otrzymane wyniki badań stały się podstawą do sformułowania szczegółowych wniosków w pełni odpowiadających na postawione w celu pracy pytania, jednakże przedstawionych bardziej w formie syntetycznego podsumowania wyników, niż wynikających z nich konkluzji, co dodatkowo zostało spowodowane umieszczeniem we wnioskach wartości liczbowych otrzymanych wyników badań.

Z przeprowadzonych przez lekarza Monikę Daszkiewicz badań nasuwa się niepokojący wniosek ogólny, iż główną przyczyną wysokiej częstości występowania u chorych z cukrzycą typu 2 chorób układu krążenia jest szerokie rozpowszechnienie modyfikowalnych czynników ryzyka miażdżycy, do których należą: nieprawidłowe nawyki żywieniowe prowadzące do otyłości, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze oraz niska aktywność fizyczna.

Wyniki przeprowadzonych przez Doktorantkę badań, stanowią zatem poważny sygnał alarmowy, ponieważ wskazują na szerokie rozpowszechnienie modyfikowalnych czynników aterogennych u pacjentów z cukrzycą typu 2, odpowiedzialnych za progresję choroby i jej powikłania, będących pod opieką specjalistycznej poradni diabetologicznej. Dlatego też, wyniki tych badań oraz przytoczone przez Doktorantkę niepomysłne prognozy statystyczne dotyczące wzrostu zachorowań na cukrzycę powinny stanowić podstawę do wdrożenia bardziej skutecznych działań, mających na celu przekonanie społeczeństwa, a szczególnie osób z rozpoznaną cukrzycą typu 2, iż zapobieganie cukrzycy i jej powikłaniom w dużym stopniu zależy od nich samych.

W obszernym opracowaniu naukowym jakie stanowi praca doktorska lekarza Moniki Daszkiewicz nie sposób ustrzec się drobnych niedociągnięć edytorskich, jak np.: *Cardiovascular disease* w polskim piśmiennictwie jest tłumaczone w liczbie mnogiej: choroby sercowo-naczyniowe, a nie choroba sercowo-naczyniowa. Uwagi te zostały przekazane bezpośrednio Autorce rozprawy i w żaden sposób nie obniżają merytorycznej wartości pracy.

W podsumowaniu stwierdzam, iż przedstawiona do oceny rozprawa, została oparta na badaniu precyzyjnie zaplanowanym, starannie wykonanym i przeprowadzonym w oparciu o szeroki wachlarz metod badawczych. Otrzymane przez Doktorantkę wyniki badań, wnikliwie ocenione i starannie przedyskutowane w oparciu o dane literaturowe stanowią niepodważalny dowód, iż powodem niepowodzeń w walce z pandemią naszych czasów jaką stała się cukrzyca typu 2 jest postępujący w krajach wysoko rozwiniętych problem nadwagi i otyłości, nieprawidłowy sposób odżywiania oraz brak aktywności fizycznej.

Z prawdziwą przyjemnością i z głębokim przekonaniem o istotnym znaczeniu praktycznym przedłożonej przez lekarza **Monikę Daszkiewicz** rozprawy doktorskiej pt. „*Analiza wybranych czynników aterogennych u chorych z cukrzycą typu drugiego*” zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o dopuszczenie lekarza **Moniki Daszkiewicz** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto stwierdzam, iż rozprawa doktorska lekarza **Moniki Daszkiewicz** pt. „*Analiza wybranych czynników aterogennych u chorych z cukrzycą typu drugiego*” spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr65, poz.595, z późniejszymi zmianami).

KIEROWNIK  
Zakładu Patologii Ogólnej i Doświadczalnej  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

prof. dr hab. Maria Małgorzata Winnicka