

Kraków, 12.01.2015 r.

*Prof. dr hab. n. med. Filip Gołkowski  
Uniwersytet Jagielloński- Collegium Medicum  
Katedra Endokrynologii*

## RECENZJA

*rozprawy doktorskiej lek. Anny Rakowskiej-Chort*

*„Charakterystyka kliniczna i biochemiczna pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi  
i zaburzeniami węglowodanowymi ocenianymi na podstawie glikemii  
i hemoglobiny glikowanej”*

Choroby układu krążenia stanowią obecnie jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych populacji ogólnej. Wiadomo, że ich etiopatogeneza, rozwój oraz powikłania wykazują związek z zaburzeniami metabolicznymi, w tym gospodarki węglowodanowej.

Lek. Anna Rakowska-Chort postawiła sobie jako zasadnicze cele pracy określenie częstości występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz porównanie parametrów biochemicznych i klinicznych pomiędzy osobami z prawidłowym metabolizmem węglowodanów, ze stanem przedcukrzycowym oraz cukrzycą typu 2. Wybór tematyki pracy jest uzasadniony nie tylko z perspektywy naukowej ale również praktycznej, ponieważ dążenie do określenia optymalnego algorytmu diagnostycznego jest istotne w skutecznej prewencji, wczesnym rozpoznawaniu oraz zapobieganiu powikłaniom chorób układu krążenia związanym ze współistnieniem zaburzeń metabolicznych. Doktorantka w swojej pracy oceniła u badanych parametry antropometryczne oraz odsetek hemoglobiny glikowanej, stężenie glukozy, markerów zapalnych i frakcji lipidowych w surowicy krwi. Interesujący aspekt przeprowadzonych badań związany jest z klasyfikacją tych zaburzeń i doбором porównywanych podgrup według dwóch rodzajów kryteriów (glikemia oraz odsetek hemoglobiny glikowanej) połączony z próbą wyznaczenia punktu odcięcia dla HbA<sub>1c</sub> optymalnego dla rozpoznawania cukrzycy typu 2.

Przedstawiona do oceny rozprawa liczy łącznie 147 stron i posiada układ typowy dla pracy doktorskiej. Tekst pracy poprzedzony jest spisem treści. Pracę podzielono na 10 rozdziałów zatytułowanych: Wstęp, Założenia i cel pracy, Charakterystyka badanej grupy i metod badań, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie, Summary, Wykaz skrótów stosowanych w pracy, Piśmiennictwo. W zakresie układu pracy i podziału struktury treści pewne zastrzeżenia może budzić fakt wyodrębnienia w zakresie podrozdziałów 1.3., 1.9., oraz 3.1. tylko po jednym podrzędnym podrozdziale. W tekście pracy umieszczono 32 tabele oraz 8 rycin.

Proporcje części opisowej do części badawczej oraz objętości poszczególnych rozdziałów są poprawne. W pracy nie umieszczono spisu tabel i rycin. Wykaz piśmiennictwa, obejmujący 498 pozycji ułożonych w kolejności alfabetycznej autorów publikacji, został sporządzony bez istotnych błędów i z należą starannością w zakresie jednolitości przedstawiania danych bibliograficznych. Dobór bardzo licznych pozycji literatury naukowej i zasadność ich wykorzystania w pracy oceniam pozytywnie.

We wstępie liczącym 34 strony, Doktorantka przedstawiła stan aktualnej wiedzy w zakresie dotyczącym tematyki pracy doktorskiej opierając się na nowoczesnym piśmiennictwie światowym oraz krajowym. Rozdział, podzielony na 9 podrozdziałów, napisany jest przejrzysto i zawiera omówienie zagadnień ryzyka miażdżycy oraz chorób sercowo-naczyniowych u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej z uwzględnieniem tego zagrożenia u chorych otyłych. Autorka zawarła w tej części pracy również poglądy dotyczące roli insulinoporności i hiperinsulinizmu w przebiegu chorób układu krążenia oraz znaczenia czynników zapalnych w rozwoju miażdżycy. Osobny podrozdział poświęcono omówieniu wyników badań oceniających miejsce oznaczeń hemoglobiny glikowanej we współczesnej diagnostyce diabetologicznej, co wydaje się być istotne w aspekcie założonych przez autorkę celów pracy. Zakres oraz sposób przedstawienia podstaw wiedzy dotyczącej tematu pracy wskazuje na gruntowne przygotowanie i znajomość tematyki rozprawy.

Autorka rozprawy doktorskiej przedstawiła następujące szczegółowe cele swojej pracy:

1. Określenie częstości występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej ocenianych na podstawie glikemii i odsetka HbA<sub>1c</sub> wśród hospitalizowanych ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi.



2. Ocena trafności diagnostycznej pomiaru HbA<sub>1c</sub> w rozpoznaniu zaburzeń metabolizmu węglowodanów oraz próba wyznaczenia punktu odcięcia dla tego wskaźnika, charakteryzującego się optymalną kombinacją czułości i specyficzności dla rozpoznania DM2.
3. Porównanie wykładników insulinooporności/insulinowrażliwości, markerów zapalnych i wskaźników lipidowych, w podgrupach klasyfikowanych zgodnie z zaleceniami PTD lub IEC.

Cele pracy sformułowano precyzyjnie i przedstawiono w sposób jednoznaczny. Ich dobór jest interesujący z naukowego punktu widzenia oraz wskazuje na dążenie Doktorantki do uzyskania wyników o charakterze nie tylko poznawczym, ale również praktycznym, przydatnych w procesie prewencji oraz leczenia chorób układu krążenia współistniejących z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów.

Materiał i metodykę badań przedstawiono w kolejnym rozdziale, podzielonym na dwa podrozdziały, poświęcone kolejno charakterystyce badanej grupy oraz stosowanym metodom. Ta część pracy obejmuje 8 stron rozprawy doktorskiej. Badania dotyczyły 140 pacjentów (91 kobiet, 49 mężczyzn) w wieku 39-96 lat, hospitalizowanych z powodu chorób sercowo-naczyniowych w Oddziale Chorób Wewnętrznych Specjalistycznego Szpitala im. A. Sokołowskiego w Wałbrzychu, w okresie od maja do grudnia 2006 roku. Autorka określiła przyjęte kryteria włączenia do badania. Dokładną charakterystykę badanych zaprezentowano w formie tekstowej oraz tabelarycznej. Tabele 3-4 zawierają informacje wyjaśniające kryteria podziału badanych na podgrupy w oparciu o wyniki OGTT (podgrupy G) oraz wartości odsetka HbA<sub>1c</sub> (podgrupy Hb) we krwi. Podane w tym miejscu pracy informacje nie określają w pełni jednoznacznie liczebności badanej grupy po wyłączeniu osób z wcześniej rozpoznaną i leczoną cukrzycą (podgrupa G-W). W podrozdziale umieszczono również informację dotyczącą opinii Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

W rozdziale poświęconym metodyce w stopniu wystarczającym opisano stosowane metody badawcze, w szczególności pomiary ciśnienia tętniczego krwi, pomiary antropometryczne oraz procedurę oznaczeń laboratoryjnych. Autorka zastosowała w swoich badaniach metody i narzędzia badawcze adekwatne do założonych celów. Uzasadnienie doboru stosowanych metod statystycznych, ujęte w odrębnym podrozdziale, nie budzi istotnych zastrzeżeń.

Prezentacja uzyskanych wyników badań oraz analizy statystycznej zawarta jest w stosownym rozdziale o objętości 33 stron. W obserwowanej grupie stwierdzono częste

występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, którym towarzyszyła we wszystkich przypadkach nadwaga lub otyłość trzewna. Liczba chorych z odsetkiem  $HbA_{1c} \geq 6,0\%$  u niezdiagnozowanych wcześniej diabetologicznie stanowiła 45% wszystkich badanych. W całej grupie podzielonej na podgrupy według oznaczeń glikemii (zgodnie z zaleceniami PTD) wykazano istotny wzrost odsetka  $HbA_{1c}$  oraz wartości wskaźników insulinooporności HOMA-IR i FIRI wraz ze wzrostem nasilenia zaburzeń glikemii. Wskaźniki insulinowrażliwości osiągały znamienne najniższe wartości w podgrupie z aktualnie rozpoznaną cukrzycą. Analiza statystyczna wyników badań w podgrupach klasyfikowanych na podstawie odsetka hemoglobiny glikowanej nie wykazała istotnych różnic w wartościach wskaźników insulinooporności/insulinowrażliwości, poza znamienne niższym wskaźnikiem Gutta u osób z  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ . Autorka stwierdziła również, że optymalna zgodność diagnostyczna pomiędzy klasyfikacją w oparciu o pomiary glikemii oraz hemoglobiny glikowanej występuje przy wartości  $HbA_{1c} = 6,1\%$ . Zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zgodnie z przyjętymi w pracy kryteriami, rozpoznawano częściej na podstawie kryterium odsetka  $HbA_{1c}$ . Oceniając wartości frakcji lipidowych nie stwierdzono istotnych różnic między podgrupami bez względu na przyjęte kryteria klasyfikacyjne. Wśród oznaczanych markerów zapalenia wykazano wzrost stężenia hs-CRP wraz ze wzrostem nasilenia zaburzeń metabolizmu węglowodanów jedynie w podgrupach G.

Autorka użyła do przedstawienia wyników czytelnych tabel i rycin. W prezentacji wyników stwierdzono niezgodność całkowitej liczby badanych podaną w Tabeli 5 z danymi przedstawionymi w tekście na stronie 47. Ponadto powyższa tabela zawiera w 2. wierszu 1. kolumny błąd w oznaczeniu podgrupy (K zamiast G-K).

W liczącej 32 strony Dyskusji Doktorantka dokonała analizy uzyskanych wyników oraz porównała je z wynikami innych autorów. Zwraca uwagę szerokie i wnikliwe omówienie kolejno wszystkich istotnych wyników własnych badań z widocznym dążeniem do przedstawienia ich interpretacji przydatnej w pracy klinicznej. Wybór pozycji piśmiennictwa, z uwzględnieniem najnowszych publikacji, oceniam jako właściwy. Sposób przedstawiania argumentów oraz wnioskowania potwierdza znajomość literatury naukowej, gruntowną wiedzę w zakresie tematyki rozprawy doktorskiej oraz dobre przygotowanie do pracy naukowej. Zastrzeżenia mogą budzić niektóre sformułowania, w których autorka powołuje się na występujące różnice niektórych wartości średnich między podgrupami, nie zaznaczając braku ich znamienności statystycznej, podanej w tabelach (dotyczy zmiennych takich jak wiek badanych czy obwód talii).



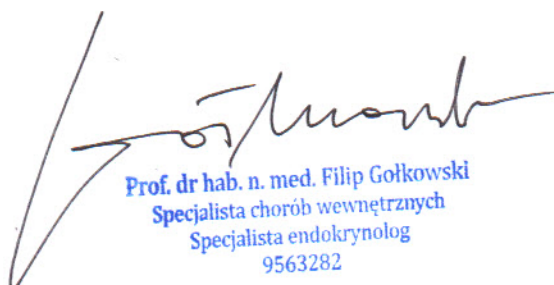
Posumowaniem pracy jest 8 wniosków, wynikających z tekstu pracy oraz wykazujących spójność z założonymi na wstępie celami pracy. Struktura wniosków jest nadmiernie rozbudowana i przy przygotowywaniu publikacji wskazane wydaje się być przedstawienie ich w bardziej skondensowanej formie. Całość pracy podkreśla jednoznacznie potrzebę diagnozowania w kierunku zaburzeń metabolizmu węglowodanów pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Jako interesującą należy uznać przeprowadzoną analizę wyników oznaczeń odsetka HbA<sub>1c</sub> w odniesieniu do rutynowo stosowanej klasyfikacji zaburzeń gospodarki węglowodanowej w oparciu o wynik OGTT.

Oceniana rozprawa doktorska charakteryzuje się staranną formą oraz dbałością o utrzymanie jednorodnego sposobu prezentowania wyników badań w postaci czytelnych tabel i rycin.

W pracy, oprócz wcześniej wymienionych, stwierdzono nieliczne błędy literowe, interpunkcyjne i stylistyczne. W osobnym spisie umieszczonym w końcowej części pracy, umieszczono objaśnienia używanych skrótów, w tym towarzystw naukowych i grup eksperckich, z wyłączeniem akronimów projektów badawczych, których znaczenie rozwinięto jedynie w tekście pracy. W spisie pominięto jednak pojedyncze skróty nazw towarzystw naukowych, takich jak European Society of Cardiology (ESC) czy European Society of Hypertension (ESH), przy wyjaśnieniu znaczenia wielu innych. Wymienione uchybienia formalne nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej pracy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca stanowi samodzielny fragment badań naukowych, stanowiący istotny wkład w doskonalenie algorytmu diagnostycznego, mającego na celu wczesne wykrywanie zaburzeń metabolizmu węglowodanów jako ważnego elementu prewencji i leczenia chorób układu krążenia. Praca spełnia ustawowe wymagania stawiane rozprawie doktorskiej.

Wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Anny Rakowskiej-Chort do dalszych etapów przewodu doktorskiego

  
Prof. dr hab. n. med. Filip Gołkowski  
Specjalista chorób wewnętrznych  
Specjalista endokrynolog  
9563282