

OCENA
pracy doktorskiej lek. med. Anny Rakowskiej - Chort p.t. "
Charakterystyka kliniczna i biochemiczna pacjentów z
chorobami sercowo-naczyniowymi i zaburzeniami
węglowodanowymi ocenianymi na podstawie glikemii i
hemoglobiny glikowanej "

Cukrzyca staje się obecnie jednym z głównych problemów zdrowotnych i społeczno - ekonomicznych współczesnego świata. Gwałtowny, wręcz dramatyczny, ogólnoświatowy wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2, stanowiącą 90% wszystkich przypadków cukrzycy, uzasadnia określenie tej choroby mianem epidemii początku XXI wieku. Według miarodajnych ocen Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) już w 1995 roku na świecie było 135 milionów osób chorych na cukrzycę. Badania i analizy prognostyczne prowadzone pod patronatem wielu ośrodków naukowych, towarzystw i organizacji międzynarodowych, w tym WHO, Międzynarodowej Federacji Cukrzycowej (IDF), czy Europejskiego Stowarzyszenia Badań Cukrzycy (EASD) jednoznacznie wskazują na wyraźnie niekorzystny, wzrastający trend. Oznacza to, że w skali całego świata w roku 2030, schorzenie będzie dotyczyło przypuszczalnie już ponad 551 milionów osób a jednocześnie, w coraz większym stopniu, osób w wieku średnim. Zjawisko to niewątpliwie będzie pociągało za sobą ogromny wzrost nakładów finansowych oraz kosztów społecznych wiążących się zarówno z leczeniem, jak też wypłacaniem zapomóg i rent z powodu wczesnego inwalidztwa spowodowanego chorobą. Cukrzyca każdego typu jest zaburzeniem panmetabolicznym, chorobą w przebiegu której dochodzi do rozwoju licznych późnych powikłań, w tym o charakterze angiopatii (mikroangiopatii oraz makroangiopatii).

W oparciu o przegląd piśmiennictwa diabetologicznego i kardiologicznego ostatnich lat, można śmiało zaryzykować tezę, iż

choroby układu sercowo - naczyniowego stanowią grupę jednych z najczęściej spotykanych powikłań, które w sposób szczególny obciążają pacjentów z cukrzycą typu 2. Co więcej, są czynnikiem bezpośrednio odpowiadającym za wzrost wskaźników chorobowości i umieralności, w konsekwencji powodującym bardzo istotne skrócenie czasu przeżycia chorego. Śmiertelność z powodu chorób układu krążenia w grupie pacjentów z cukrzycą jest przeciętnie 2-4 razy większa niż w subpopulacji osób bez cukrzycy. Na te bardzo niekorzystne zjawiska niewątpliwie ma wpływ zbyt późne wykrywanie cukrzycy, zbyt liberalne kryteria jej wykrywania i zbyt beztroskie podchodzenie do niewielkiego stopnia zaburzeń gospodarki węglowodanowej, które wprawdzie jeszcze nie powodują dolegliwości oraz objawów, lecz są początkiem rozwoju powikłań naczyniowo-sercowych. Doniosłość i rangę omawianych problemów podkreśla fakt wprowadzenia w literaturze określenia "kardiodiabetologia" oraz "cukrzycowa choroba serca" jak również powołanie do życia Polskiego Towarzystwa Kardiodiabetologicznego.

W świetle przytoczonych powyżej faktów, wyraźnie rysuje się przyczyna zainteresowania Doktorantki problematyką oceny częstości występowania cukrzycy i stanów przedcukrzycowych u pacjentów hospitalizowanych z powodu chorób układu sercowo – naczyniowego. Doktorantkę zainteresowało porównanie wykładników klinicznych i biochemicznych, w badanych grupach i podgrupach pacjentów u których zaburzenia metabolizmu i gospodarki węglowodanowej oceniano równocześnie na podstawie pomiaru poziomu glikemii lub odsetka HbA1C. Uważam, że w kontekście przeprowadzonych badań, podjęty przez Doktorantkę temat dotyczący osób z cukrzycą typu 2, jest bardzo aktualnym, interesującym i nowatorskim, a jednocześnie nie pozbawionym aspektów praktycznych, przyczynkiem poszerzającym naszą wiedzę w tym zakresie.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. med. **Anny Rakowskiej - Chort p.t. " Charakterystyka kliniczna i biochemiczna pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi i zaburzeniami węglowodanowymi ocenianymi na podstawie glikemii i hemoglobiny glikowanej "**

posiada układ typowy dla tego rodzaju prac, obejmuje 147 stron druku, zawiera 32 tabele i 8 rycin, oraz 498 pozycji piśmiennictwa. Praca została podzielona na 10 rozdziałów, w tym łącznie 57 podrozdziałów.

Pierwszy rozdział rozprawy stanowi "**Wstęp**", obejmujący 44 strony, w którym Autorka szczegółowo, z dużą znajomością tematu, analizuje ryzyko chorób sercowo – naczyniowych u pacjentów z cukrzycą oraz stanami przedcukrzycowymi, rolę poszczególnych czynników etiologicznych i patogenetycznych, odpowiedzialnych za rozwój makroangiopatii, czyli cukrzycowej miażdżycy tętnic. W kolejnych podrozdziałach wstępu, Autorka omawia w sposób rzeczowy, wyczerpujący i szczegółowy rolę otyłości, nadciśnienia, hiperglikemii, nieenzymatycznej glikacji białek, stresu oksydacyjnego, trombofilii cukrzycowej, hiperinsulinemii i insulinooporności, dyslipidemii, etc. Jednakże, czytając podrozdział 1.6. odczuwałem pewien niedosyt informacji odnośnie tzw. *Paradoksu Otyłości*, któremu w ostatnim czasie poświęca się bardzo wiele uwagi, w tym na łamach bardzo prestiżowych czasopism np. *Mayo Clinic Proceedings (2014,89,8,)*. Natomiast, bardzo starannie, wyczerpująco i interesująco opracowane są podrozdziały 1.8 oraz 1.9. odnoszące się do roli hiperinsulinizmu i insulinooporności w kontekście chorób sercowo - naczyniowych oraz miażdżycy jako procesu zapalnego, stanowiące jednocześnie ostatnią część Wstępu. Niestety, rozdział ten wymaga ponownej, gruntownej oceny korektorskiej z uwagi na obecne, błędy literowe, stylistyczne i logiczne (np. str. 28, wiersz 11 od góry: zespół policystycznych jajników

nie jest skutkiem insulinooporności) . Ponadto, inne uwagi redakcyjne jakie nasuwają się przy lekturze tej części pracy to niepotrzebne nadużywanie i wplatanie w polski tekst, akronimów i skrótów nazw angielskich (np. ryzyko DM2,AH,PDS,CVD,CHD). Wszyscy dokładnie znamy te określenia ale taki styl narracji wpływa bardzo negatywnie na przejrzystość odbioru przez czytającego.

Reasumując, już w tej części pracy sygnalizowana jest świetna orientacja Autorki w patomechanizmach omawianych powikłań, ujawnia się doskonała znajomość tematu, jak też solidne przygotowanie teoretyczne Autorki do prowadzonych badań.

Kolejny, drugi rozdział obejmujący "**Założenia i `Cel pracy`**" został zredagowany w sposób logiczny i jasny. Autorka przedstawia i krótko uzasadnia główne cele badawcze, które są interesujące i nakreślają bardzo szeroki zakres zagadnień koniecznych do przeanalizowania dla ich realizacji.

Rozdział trzeci, zatytułowany "**Charakterystyka Badanej Grupy I Metody Badań**" w sposób zwięzły i precyzyjny charakteryzuje grupy badanych pacjentów, bardzo szczegółowo i wnikliwie omawia zastosowane metody badań laboratoryjnych oraz analizy statystycznej wyników badań własnych. Zastosowana metodyka badań jest nowoczesna i precyzyjna, nie budząc żadnych zastrzeżeń pod względem merytorycznym. Niestety, rozdział ten również wymaga oceny korektorskiej z uwagi na obecne, błędy merytoryczne i logiczne (np. str. 51, wiersz 9 i 11 od dołu: glukozę pobierano do.... Insulinę pobierano do....). Osobnego podkreślenia wymaga właściwy i bardzo trafnie dobrany wybór metod statystycznej oceny uzyskanych wyników. Dzięki temu, zamieszczone w następnym rozdziale zestawienia tabelaryczne oraz histogramy dla poszczególnych grup są przejrzyste, czytelne i

bardzo ułatwiają rozeznanie w analizowanej problematyce. Jedynym mankamentem tego rozdziału jest zupełny brak odniesień literaturowych. Czwarty rozdział ocenianej dysertacji to prezentacja **Wyników badań**. Rozdział ten podzielono na 8 podrozdziałów obejmujących statystykę opisową i porównawczą oraz analizę zależności i korelacje jako formę prezentacji uzyskanych wyników badań. Ponadto, do określenia czułości i specyficzności testu diagnostycznego opartego na HbA1C w grupie pacjentów diagnozowanych na podstawie glikemii użyto pomiaru pola pod krzywą (ROC). Niestety, już na wstępie uwagę zwraca niedokładność odnosząca się do liczebności grup badanych. Wcześniej podano że do badań włączono 140 pacjentów, natomiast wg. Tab nr 5, cała badana grupa liczy 138 pacjentów. Pod względem nieprawidłowości masy ciała badana grupa nie różniła się istotnie od danych z piśmiennictwa. Dwa pozostałe wskaźniki antropometryczne tzn. obwód talii oraz wskaźnik talia-biodro wskazywały na otyłość brzuszną we wszystkich podgrupach kobiet i mężczyzn. Zaobserwowano dużą ponad 90% wykrywalność nadciśnienia, co miało związek z faktem, że wszyscy badani obciążeni byli chorobą sercowo – naczyniową, nadwagą i otyłością trzewną, nie uwzględniając szeregu innych, nieanalizowanych w pracy, czynników np. złych nawyków behawioralnych. Autorka zauważyła większą częstość nowo rozpoznanych zburzeń węglowodanowych z wykorzystaniem w diagnostyce HbA1C aniżeli posługując się pomiarem glikemii. Z drugiej strony, należy podkreślić, że w Zaleceniach Klinicznych z 2014 roku dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca stosowania oznaczenia HbA1C do diagnostyki cukrzycy, ze względu na brak wystarczającej kontroli jakości metod laboratoryjnych w Polsce oraz nieustaloną wartość diagnostyczną (decyzyjną, odcięcia) HbA1C w rozpoznawaniu cukrzycy dla polskiej populacji.

W recenzowanej pracy Autorka, w oparciu analizę wskaźników insulinooporności i insulinooporności w poszczególnych podgrupach chorych, przedstawia, że grupy pacjentów zdiagnozowanych na podstawie HbA1C różnią się od klasyfikowanych na podstawie glikemii, profilem metabolicznym, uwzględniającym wskaźniki otyłości brzusznej, hiperinsulinemii i insulinooporności. Nie stwierdzono u nich narastania otyłości oraz istotnego wzrostu insulinemii i insulinooporności wraz ze wzrostem HbA1C. Co więcej, na podstawie przedstawionych danych Autorka sugeruje, że w grupach w których klasyfikacja była oparta na ocenie HbA1C, istnieje inny niż hiperinsulinizm i insulinooporność, mechanizm progresji miażdżycy, być może związany z procesem glikacji. Zdaniem Doktorantki, przyjęte obecnie wartości diagnostyczne HbA1C większe lub równe 6,5% charakteryzowały się małą czułością, przy dużej specyficzności dla rozpoznania cukrzycy typu 2. Zaproponowany przez Doktorantkę punkt odcięcia wykazujący optymalną zgodność diagnostyczną z OGTT został wyznaczony dla wartości HbA1C 6,1%. Przy takiej wartości zminimalizowany jest odsetek osób sklasyfikowanych nieprawidłowo, zaś kombinacja czułości i specyficzności wynosi odpowiednio 60% i 72%. Rozdziały 4.5 oraz 4.6 poświęcone są szczegółowej charakterystyce wskaźników lipidowych oraz aterogennych w poszczególnych podgrupach. Zdaniem Doktorantki, w całej badanej grupie, pomimo względnego wyrównania poziomu całkowitego cholesterolu oraz frakcji LDL, pozostawało resztkowe ryzyko związane z aterogenną dyslipidemią. W tym kontekście zauważono podobieństwa między analizowanymi podgrupami. W grupie kobiet oraz w całej badanej grupie, stwierdzono znamienne korelacje między glikemią a poziomem trójglicerydów, frakcją HDL i wskaźnikiem miażdżycowym (AIP). Odmiennie obserwacje dotyczyły HbA1C, która w tych samych grupach wykazywała korelacje ze stężeniem cholesterolu

całkowitego oraz frakcji LDL. W rozdziale 4.7 oraz 4.8 dokonano szczegółowej analizy zależności zachodzących między markerami stanu zapalnego (CRP, fibrynogenem, leukocytozą), wskaźnikiem metabolicznym (kwas moczowy) w podgrupach z zaburzeniami węglowodanowymi klasyfikowanymi na podstawie glikemii oraz w oparciu o odsetek HbA1C. Markery stanu zapalenia w podgrupach klasyfikowanych na podstawie glikemii były związane ze stopniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz insulinoopornością, zaś u kobiet także z zaawansowaniem otyłości. Z kolei, w analogicznych podgrupach klasyfikowanych w oparciu o odsetek HbA1C, jedynie średnie CRP oraz leukocytoza u kobiet wykazywały tendencję do wzrostu wraz ze wzrostem glikacji.

Na osobne wyróżnienie zasługuje szata graficzna, znakomite zbiorcze histogramy i tabele obrazujące w sposób niezwykle jasny i logiczny zmiany stężeń badanych parametrów zachodzące na poszczególnych etapach badań.

W tym miejscu pragnę podkreślić, że szczegółowa analiza tego rozdziału pokazuje i podkreśla zakres i ogrom pracy wykonanej przez Doktorantkę, wskazując jednocześnie na Jej umiejętności formułowania problemów badawczych i znajdowania właściwych dróg do ich rozwiązania.

"Dyskusja" stanowi piąty rozdział rozprawy i obejmuje, wraz z **"Wnioskami"**, 34 strony. Rozdział ten został napisany ze swadą i doskonałą znajomością omawianych zagadnień. Doktorantka bardzo rzetelnie dokonuje przeglądu fachowego piśmiennictwa, umiejętnie konfrontując wyniki swoich badań z doniesieniami innych autorów, udowadniając tym samym posiadanie zdolności do dokonywania krytycznej analizy i selektywnego wyboru.

Wnioski w liczbie 8 zostały sformułowane w sposób prawidłowy i są odzwierciedleniem uzyskanych wyników badań własnych, a także stanowią logiczną odpowiedź na postawione cele badawcze.

"Streszczenie" oraz "Piśmiennictwo" stanowią ostatnie dwa rozdziały recenzowanej dysertacji. Piśmiennictwo obejmuje 498 pozycji, w zdecydowanej większości aktualnych, anglojęzycznych i tematycznie dobranych w sposób bardzo staranny i trafny. Wszystko to świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki, jak też wskazuje na Jej doskonałą orientację w bogatej literaturze przedmiotu.

Z satysfakcją muszę stwierdzić, że wszystkie pozycje ze spisu piśmiennictwa zostały przez Doktorantkę odpowiednio zacytowane w tekście.

W bardzo przydatnym wykazie skrótów i akronimów, który został umieszczony na końcu pracy, zachowano porządek alfabetyczny, przy każdej pozycji, obok polskiego tłumaczenia, podano oryginalną, pełną angielską wersję znaczenia danego skrótu lub akronimu. Niestety, pewnym mankamentem jest fakt, że nie wszystkie skróty i akronimy cytowane w tekście znalazły swoje miejsce oraz wyjaśnienie w tym wykazie.

Reasumując, przedstawioną do recenzji dysertację doktorską oceniam pozytywnie i uważam, że spełnia ona wszelkie wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Zamieszczone powyżej uwagi krytyczne w niczym nie umniejszają jej wartości merytorycznych.

Oceniając zatem pozytywnie rozprawę doktorską

Ilek. med. Anny Rakowskiej - Chort p.t. " Charakterystyka kliniczna i biochemiczna pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi i zaburzeniami węglowodanowymi ocenianymi na podstawie glikemii i hemoglobiny glikowanej "

pozwalam sobie przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. med. Anny Rakowskiej - Chort do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katedra i Klinika Endokrynologii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-090 Lublin, ul. dr K. Jaczewskiego 8
tel.: (081) 724 42 74; sekr. tel. 724 46 68
fax.: (081) 724 46 69

Prof. dr hab. n. med. Jerzy S. Tarach

Kierownik Katedry i Kliniki Endokrynologii UM
w Lublinie

Lublin, dn. 10.02. 2015