



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	05-07-2022
L. dz. RN-BM/	102/2022

Dr hab. n. med. Maria Klatka  
Klinika Endokrynologii  
i Diabetologii Dziecięcej  
UM w Lublinie

Lublin 27.06.2022 r.

VIDI  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE  
Przewodniczący  
prof. dr hab. Agnieszka Hałóń

## O C E N A

### rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Święcickiej- Klamy

pt. „Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w polskiej grupie uczestników  
prospektywnego badania epidemiologicznego ludności miejskiej i wiejskiej (PURE)”

Dużym problemem epidemiologicznym, zdrowotnym i ekonomicznym dzisiejszych czasów są zaburzenia gospodarki węglowodanowej, na które składają się cukrzyca i stan przedcukrzycowy. Pojęcie stan przedcukrzycowy (prediabetes) obejmuje dwa zaburzenia- nieprawidłową glikemię na czczo i nieprawidłową tolerancję glukozy. Szacuje się, że osoby z prediabetes mają 3- 10- krotnie wyższe powinowactwo do rozwoju cukrzycy typu 2 niż osoby zdrowe. Pacjenci z nieprawidłową glikemią na czczo mają większe ryzyko rozwoju nie tylko cukrzycy, ale także powikłań sercowo- naczyniowych, zwłaszcza choroby wieńcowej. Zaburzenia metabolizmu węglowodanów dość często towarzyszą różnym endokrynopatiom i mogą przybierać różne formy: od umiarkowanego stopnia nietolerancji glukozy do jawnej cukrzycy z objawową hiperglikemią.

W pierwszym rozdziale pracy *Wprowadzenie* Autorka opisuje właśnie w/w zagadnienia, zwracając uwagę, że wskaźniki otyłości brzusznej oraz czynniki ryzyka sercowo- naczyniowego uważane są za potencjalne czynniki zwiększające zapadalność na cukrzycę. Uważa się, że starzenie się społeczeństwa, zmiana stylu życia, obejmująca m.in. zmniejszoną aktywność fizyczną oraz wysoko przetworzoną dietę wysokoenergetyczną, znacząco przyczyniają się do pogorszenia stanu zdrowia społeczeństwa i stanowią różnorakie problemy: epidemiologiczny, zdrowotny, społeczny czy ekonomiczny (z uwagi na koszty

leczenia i rehabilitacji osób dotkniętych powikłaniami). Z tego powodu Doktorantka w swojej pracy chciała się skupić na wskaźnikach otyłości brzusznej i czynnikach ryzyka choroby wieńcowej, zawartych w skali Framingham.

Doktorantka w dalszej części *Wprowadzenia* podkreśla, że wczesne wykrycie zaburzeń metabolizmu glukozy może zapobiec lub opóźnić rozwój cukrzycy typu 2 i jej powikłań i zwraca uwagę na nadrzędną rolę szeroko pojętej profilaktyki.

W dalszej dysertacji pracy Autorka omawia cele pracy, informując, że celem Jej pracy było podsumowanie i pogłębienie wiedzy na temat nieprawidłowej glikemii na czczo oraz analiza wpływu wybranych czynników ryzyka na jej progresję do cukrzycy typu 2.

Rozprawa doktorska pt.: „*Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w polskiej grupie uczestników Prospektywnego Badania Epidemiologicznego Ludności Miejskiej i Wiejskiej (PURE)*” stanowi cykl trzech autorskich publikacji.

Celem pierwszej pracy pt.: „*The Natural Course of Impaired Fasting Glucose*” było przedstawienie dotychczasowego stanu wiedzy z zakresu etiopatogenezy, epidemiologii i przebiegu stanu przedcukrzycowego, ze szczególnym uwzględnieniem nieprawidłowej glikemii na czczo oraz czynników ryzyka przejścia IFG w cukrzycę typu 2.

Celem drugiej pracy pt.: „*Anthropometric Indices as Long-Term Predictors of Diabetes in Impaired Fasting Glucose Metabolism: Findings in the PURE Study in Poland*” była ocena wpływu parametrów antropometrycznych na progresję IFG do cukrzycy w subpopulacji polskiej międzynarodowego badania PURE, na przestrzeni 9 lat. W tym artykule Autorka skupiła się na wartości predykcyjnej najczęściej stosowanych wskaźników otyłości brzusznej dla rozwoju cukrzycy typu 2 w populacji osób z IFG.

Celem trzeciej pracy pt.: „*Cardiovascular Risk Factors Drive Impaired Fasting Glucose to Type 2 Diabetes: Findings After a 9-Year Follow-Up in the PURE Study in Poland*” była analiza wpływu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego uwzględnionych w skali Framingham na rozwój cukrzycy u pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo, na podstawie 9-letniej obserwacji (ang. *follow-up*) badania PURE Polska.

Doktorantka zakłada, że cykl prac może w przyszłości pomóc w spersonalizowaniu programu profilaktycznego cukrzycy, który pomoże identyfikować osoby z nieprawidłową glikemią na czczo i wysokim ryzykiem progresji do cukrzycy typu 2.

W dalszej części pracy doktorskiej Autorka przedstawia rozdział *Material i metody*, który obejmuje projekt i przebieg badania oraz analizę statystyczną. Prace badawcze włączone do rozprawy doktorskiej zostały przeprowadzone na podstawie bazy danych zebranej w ramach międzynarodowego badania PURE (Prospektywnego Badania Epidemiologicznego Ludności Miejskiej i Wiejskiej, ang. *Prospective Urban and Rural Epidemiological Study*). Badanie to jest nadal prowadzone i aktualnie trwa 12. follow-up. Polskie badanie PURE uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (nr KB-443/2006). Doktorantka w dalszej części pracy opisuje protokół badania. Omawiając drugą publikację *Anthropometric Indices as Long-Term Predictors of Diabetes in Impaired Fasting Glucose Metabolism: Findings in the PURE Study in Poland* Autorka podaje, że na podstawie zmierzonego wzrostu, masy ciała, obwodu talii (WC, ang. *waist circumference*), obwodu bioder (HC, ang. *hip circumference*) obliczono następujące wskaźniki antropometryczne:

- wskaźnik masy ciała (BMI, ang. *body mass index*): masa ciała (kg) / wzrost<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>);
- stosunek obwodu talii do obwodu bioder (WHR, ang. *waist-to-hip ratio*): WC (cm) / HC (cm);
- wskaźnik talia-wzrost tj. stosunek obwodu talii do wzrostu (WHtR, ang. *waist-to-height ratio*): WC (cm) / wzrost (cm);
- wskaźnik otyłości ciała (BAI, ang. *body adiposity index*): obwód bioder (cm) / [wzrost<sup>1,5</sup> (m) - 18].

Jako otyłość uznano:

- WC  $\geq$  80 cm u kobiet i  $\geq$  94 cm u mężczyzn, zgodnie z kryteriami WHO i IDF dla rasy białej;
- WHR  $\geq$  0,85 u kobiet i  $\geq$  0,9 u mężczyzn;
- WHtR  $\geq$  0,58 u kobiet i  $\geq$  0,63 u mężczyzn;
- BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>

W publikacji pt.: „*Cardiovascular Risk Factors Drive Impaired Fasting Glucose to Type 2 Diabetes: Findings After a 9-Year Follow-Up in the PURE Study in Poland*” analizowano czynniki ryzyka choroby wieńcowej (CHD, ang. *coronary heart disease*) zawarte w skali Framingham:

- wiek;
- płeć;
- palenie tytoniu;
- skurczowe ciśnienie krwi lub leczenie hipotensyjne;
- poziom cholesterolu całkowitego (TC) i cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C).

Następnie, w dalszej części rozprawy, Doktorantka przedstawia klasyfikację ESH-ESC w celu bardziej szczegółowego przedstawienia wyników średnich wartości ciśnienia tętniczego, podając zakres prawidłowych i nieprawidłowych wartości.

Na podstawie wyników ponownego pomiaru glikemii na czczo z krwi żyłnej po 9 latach obserwacji oraz przeprowadzonego wywiadu dokonano stratyfikacji pacjentów na trzy grupy, różniące się między sobą pod względem metabolizmu glukozy w ciągu 9 lat obserwacji. Autorka dzieli pacjentów na 3 grupy, omawiając każdą z nich.

Kolejnym rozdziałem w dysertacji jest Analiza statystyczna. Została przeprowadzona przy użyciu programu STATISTICA v. 13.3 (StatSoft). Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy wartość  $p$  wynosiła poniżej 0,05.

Następnie Autorka przechodzi do przedstawienia kolejnego czwartego rozdziału swej pracy pt. „Publikacje naukowe”. Dołączone zostały następujące prace o łącznym IF= 7.866, PK= 60.

**The natural course of impaired fasting glucose.** [AUT. KORESP.] AGNIESZKA ŚWIĘCICKA-KLAMA, [AUT.] KATARZYNA POŁTYN-ZARADNA, ANDRZEJ SZUBA, KATARZYNA ZATOŃSKA. Adv.Exp.Med.Biol. 2021 Vol.1324: Medical Research and Innovation s.41-50, Publikacja w serii wydawnictwa Springer. DOI: 10.1007/5584\_2020\_571

**Anthropometric Indices as Long-Term Predictors of Diabetes in Impaired Fasting Glucose Metabolism: Findings in the PURE Study in Poland.** [AUT. KORESP.] AGNIESZKA ŚWIĘCICKA-KLAMA, [AUT.] KATARZYNA POŁTYN-ZARADNA MARIA WOŁYNIEC, ANDRZEJ SZUBAKA, KATARZYNA ZATOŃSKA. Adv.Exp.Med.Biol. [2022] Publikacja w serii wydawnictwa Springer. DOI: 10.1007/5584\_2021\_681 [Ahead of print]

**Cardiovascular Risk Factors Drive Impaired Fasting Glucose to Type 2 Diabetes: Findings After a 9-Year Follow-Up in the PURE Study in Poland.** [AUT. KORESP.] AGNIESZKA ŚWIĘCICKA-KLAMA, [AUT.] KATARZYNA POŁTYN-ZARADNA MARIA WOŁYNIEC, ANDRZEJ SZUBA, KATARZYNA ZATOŃSKA. Adv.Exp.Med.Biol. [2022] Publikacja w serii wydawnictwa Springer. DOI: 10.1007/5584\_2021\_701 [Ahead of print]

Po załączeniu w/w publikacji, Doktorantka zamieszcza kolejny rozdział „Podsumowanie i wnioski”. Wyniki pracy *„Anthropometric Indices as Long-Term Predictors of Diabetes in Impaired Fasting Glucose Metabolism: Findings in the PURE Study in Poland”* pokazują, iż nadmierna masa ciała ma istotne znaczenie w rozwoju cukrzycy typu 2 z nieprawidłowej glikemii na czczo oraz jest niezależnym czynnikiem ryzyka progresji IFG do cukrzycy. W podsumowaniu tej publikacji, Autorka zauważa, że warto zaimplementować te proste pomiary do samooceny i kontroli u osób z nieprawidłową glikemią na czczo w codziennej praktyce klinicznej, aby pomóc oszacować prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy. Obliczone ryzyko pozwoliłoby podjąć odpowiednie działania prewencyjne, mogłoby zapobiec rozwojowi T2DM oraz jej powikłaniom.

W kolejnej pracy pt.: *„Cardiovascular Risk Factors Drive Impaired Fasting Glucose to Type 2 Diabetes: Findings After a 9-Year Follow-Up in the PURE Study in Poland”* Autorka analizuje wpływ głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, uwzględnionych w skali Framingham, takich jak wiek, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze oraz niekorzystny profil lipidowy na progresję IFG do cukrzycy w polskiej kohorcie badania PURE. Badanie wykazało, że wiek ma istotne znaczenie zarówno w ocenie ryzyka rozwoju choroby wieńcowej (CHD) według skali Framingham, jak i predykcji ryzyka rozwoju T2DM u chorych z nieprawidłową glikemią na czczo. Statystycznie, pacjenci w wieku poniżej 49 lat częściej wykazywali niskie ryzyko CHD (FRS < 10%), podczas gdy osoby powyżej 60 roku życia charakteryzowały się podwyższonym ryzykiem (FRS > 20%). Z każdą dekadą życia wynik FRS wzrastał o 6,8%. Pacjenci, u których rozwinęła się cukrzyca, byli średnio o 4,9 roku starsi niż pacjenci w grupie, która po 9 latach powróciła do normoglikemii.

W pracy pogładowej pt.: *„The Natural Course of Impaired Fasting Glucose”* Autorka podsumowuje, iż rozwój cukrzycy jest procesem ciągłym i polega na stopniowym wzroście glikemii. Badania laboratoryjne wykazały, że osoby, które później rozwinęły cukrzycę, wykazywały wyższe stężenie glukozy we krwi, w porównaniu z grupą, która powróciła do normoglikemii.

Badanie ujawniło także wysoką częstość zaburzeń lipidowych w populacji. Różnice między grupą osób, które rozwinęły cukrzycę a tą, w której pacjenci powrócili do normoglikemii były istotne statystycznie we wszystkich frakcjach profilu lipidowego.

U większości osób z grupy badanej (62,5%) stwierdzono także nieleczone lub źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze. W rozwoju cukrzycy z IFG istotne znaczenie miały wartości skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

Poszczególne grupy: z normoglikemią (A), IFG (B) i cukrzycą typu 2 (C) po 9 latach różniły się między sobą również pod względem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej, co świadczy o wielu wspólnych czynnikach ryzyka zarówno dla rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, jak i cukrzycy typu 2.

W badaniu potwierdzono, że podstawowe czynniki ryzyka CHD uwzględnione w skali Framingham, takie jak wiek, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze, mają istotny udział w progresji zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów z IFG. Nieprawidłowej glikemii na czczo towarzyszyły często inne zaburzenia, takie jak nieprawidłowy profil lipidowy czy nadciśnienie tętnicze. Ocena skali problemu w polskiej populacji oraz wpływu tych czynników na zaburzenia metabolizmu węglowodanów może pomóc w podjęciu efektywniejszych strategii profilaktyki pierwotnej, jak i wtórnej. Praca podkreśla znaczenie optymalizacji współistniejących chorób, szczególnie dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. Dzięki temu, że badanie PURE wciąż trwa, istnieje możliwość kontynuacji obserwacji po 12 oraz 15 latach.

Na zakończenie swej pracy Doktorantka podsumowuje, że niniejszy cykl prac podkreśla fakt częstego współwystępowania otyłości, zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego u osób z IFG w Polsce i ich znaczącego wpływu w rozwoju cukrzycy. Może to w przyszłości pomóc w spersonalizowaniu programu profilaktycznego cukrzycy, który będzie efektywnie identyfikował osoby z nieprawidłową glikemią na czczo i wysokim ryzykiem progresji do cukrzycy typu 2.

Autorka w swej dysertacji wykorzystuje i cytuje 37 pozycji piśmiennictwa, przeważnie anglojęzycznego.

Po szczegółowym zapoznaniu się z każdą rozprawą doktorską przedstawianą mi do recenzji, zazwyczaj nasuwają mi się pewne uwagi krytyczne, które w związku z przysługującym mi prawem wskazuję w podsumowaniu recenzji. Stwierdzam jednak, że po lekturze tej pracy takich uwag jest niewiele.

Pierwsza uwaga dotyczy braku wykazu skrótów na oddzielnej stronie, co znacznie ułatwiłoby zapoznanie się i zrozumienie tekstu pracy.

Druga uwaga dotyczy Wprowadzenia, gdzie na str. 6 w ostatnich zdaniach rozdziału Doktorantka pisze: „*Na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa można stwierdzić...*” - w tekście tym nie zamieszczono jednak pozycji piśmiennictwa. Czy może chodzi o pozycje literaturowe zamieszczone powyżej?

Trzecia, ostatnia uwaga- omawiając poszczególne publikacje w rozdziale „Podsumowanie i wnioski”, należało zachować kolejność, wg której zostały umieszczone w tabeli. W rozdziale „Podsumowanie i wnioski” prace są omawiane w innej kolejności.

Wszystkie te powyższe drobne uwagi nie umniejszają ogólnej wartości rozprawy.

Reasumując, w oparciu o przeprowadzone badania oraz uzyskane wyniki, wiedzę Autorki, Jej samodzielność i swobodę poruszania się w temacie będącym przedmiotem badań, uważam, że omawiana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U.Nr 65, poz.595, z późn.zm.) i na tej podstawie mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Agnieszki Święcickiej- Klamy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
dr hab. n. med. MARIA KLATKA  
specjalista pediatra  
specjalista endokrynolog  
9170628

Recenzent

Dr hab. n. med. Maria Klatka