

Prof. dr hab. Agata Stanek
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,
Angiologii i Medycyny Fizykalnej
Śląski Uniwersytet Medyczny
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
ul. Batorego 15
41-902 Bytom

Bytom, 05.07.2022

**Ocena rozprawy doktorskiej mgr Marii Wołyniec
pt. „Ocena występowania zespołu metabolicznego i
poszczególnych jego składowych populacji miejskiej i wiejskiej
w obserwacji trzyletniej”**

Promotor: dr hab. Katarzyna Zatońska, prof. nadzw.

Podstawę opracowania recenzji przez mnie stanowi otrzymane pismo Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu nr RN-BZ.4000.285.2019 z dnia 27.05.2022 i przekazana rozprawa doktorska.

W Polsce, podobnie jak i w innych krajach rozwiniętych, choroby układu sercowo-naczyniowego są odpowiedzialne za blisko 50% wszystkich zgonów. Jedną z najpoważniejszych przyczyn tych chorób jest zespół metaboliczny (ZM). Stąd, wybór tematu pracy Doktorantki uważam za aktualny i uzasadniony. Problem będący podstawą rozprawy doktorskiej jest ważny i interesujący zarówno z praktycznego, jak i klinicznego punktu widzenia.

Praca napisana jest poprawnie pod względem formalno - językowym, stylistycznym i interpunkcji. Zawiera ona typowe rozdziały charakterystyczne dla pracy doktorskiej. Składa się ze wstępu, szczegółowego określenia celu pracy, części omawiającej materiał i metody badania, wyników, dyskusji, streszczenia w języku polskim, angielskim i przeglądu piśmiennictwa oraz spisu tabel, rysunków i diagramów. Proporcje na poszczególne rozdziały zostały należycie wyważone.

We „Wstępie” Doktorantka wyczerpująco przedstawiła aktualny stan wiedzy o zespole metabolicznym, w tym rys historyczny, definicje zespołu metabolicznego, patogenezę oraz jego epidemiologię.

Celem rozprawy doktorskiej była ocena częstości występowania zespołu metabolicznego oraz poszczególnych jego składowych w populacji miejskiej i wiejskiej w badaniu początkowym oraz po trzech latach badania PURE Polska. Doktorantka postawiła następujące hipotezy badawcze:

1. Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszym czynnikiem warunkującym wystąpienie ZM w badanej populacji.
2. Kolejnym bardzo istotnym czynnikiem warunkującym wystąpienie ZM badanej populacji jest nieprawidłowa glikemia na czczo lub wcześniej rozpoznana cukrzyca.
3. Dyslipidemie najrzadziej warunkują wystąpienie ZM w badanej populacji.
4. Eliminacja otyłości brzusznej jest najistotniejszym czynnikiem eliminacji ZM.
5. Rozkład składowych ZM w kohorcie PURE Polska jest uwarunkowany czynnikami socjodemograficznymi takimi jak:
 - a) wiek,
 - b) płeć,
 - c) miejsce zamieszkania,
 - d) poziom wykształcenia.

Rozdział „Materiał i metody” zawiera wszelkie konieczne informacje niezbędne dla zorientowania się w sposobie przeprowadzania badania. Doktorantka zastosowała odpowiednie i nowoczesne metody diagnostyczne gwarantujące rzetelność uzyskanych wyników.

Niniejsza praca opiera się na badaniu PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiological Study) – Prospektywne Epidemiologiczne Badanie Ludności Miejskiej i Wiejskiej. Badanie objęło populacje mieszkańców miasta Wrocławia i okolicznych wsi. Prześledzono czynniki ryzyka chorób cywilizacyjnych w cyklach co 3 lata. Badanie realizowane było po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu od 2007 roku (Nr KB – 443/2006). Utworzona w latach 2007-2010 kohorta badania PURE Polska, składała się z 2036 uczestników z terenów miasta Wrocławia oraz okolicznych wsi w wieku 35-70 lat, 62,8% (1278) kobiet i 37,2% (758) mężczyzn. W podziale na grupy wiekowe największy odsetek stanowiła grupa ogółem kobiety i mężczyźni w wieku 45-64 – 66,4% (1352), kolejne 17,6% (358) stanowiła grupa <45 lat, osoby >65 roku życia stanowiły najmniejszą grupę badawczą 16,0% (326). Miejsce zamieszkania miasto deklarowało 59,4% (1210) zamieszkanie na wsi deklarowało 40,6% (826) wszystkich zrekrutowanych osób.

Rozprawa doktorska została ostatecznie przygotowana w oparciu o dane 1553 osób, które uczestniczyły w badaniu początkowym i po 3 latach oraz dla których posiadano komplet niezbędnych danych do rozpoznania zespołu metabolicznego.

Prześlędzono czynniki ryzyka chorób stylu życia. Protokół badania PURE obejmuje badania ankietowe, pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała oraz obwód talii i bioder), pomiary ciśnienia tętniczego krwi, badanie biochemiczne krwi (stężenie glukozy na czczo oraz parametry profilu lipidowego- stężenia cholesterolu całkowitego (total cholesterol – TC), frakcji HDL (HDL-C), frakcji LDL (LDL-C) oraz trójglicerydów) i moczu, EKG oraz spirometrię.

Badanie ankietowe składało się z 6 kwestionariuszy ankiet zgodnych z międzynarodowym protokołem badania (Kwestionariusze gromadzące dane o gospodarstwie domowym i jego członkach, Kwestionariusze gromadzące dane o osobie badanej, Kwestionariusz stanu zdrowia, Międzynarodowy Kwestionariusz Aktywności Fizycznej, Kwestionariusz Częstotliwości Spożycia Żywności, 24 – godzinny wywiad żywieniowy). U każdego z uczestników badanie ankietowe zostało przeprowadzone metodą wywiadu bezpośredniego.

Grupę badaną podzielono na 4 grupy:

- Do grupy 1 zaliczono osoby, które zarówno w badaniu podstawowym, jak i badaniu po 3 latach nie spełniały kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego.;
- Do grupy 2 zaliczono osoby, które w badaniu początkowym spełniały kryteria rozpoznania ZM, a w badaniu po 3 latach nie spełniają już kryteriów rozpoznania ZM.
- Do grupy 3 zakwalifikowano osoby, które w badaniu początkowym nie spełniały kryteriów rozpoznania ZM a w badaniu po 3 latach spełniają kryteria rozpoznania ZM.
- Do grupy 4 zaliczono osoby, które w badaniu początkowym i badaniu po 3 latach spełniają kryteria rozpoznania ZM.

W badanej populacji większość stanowiły kobiety – 63,5% badanych. Średnia wieku badanych wynosiła 54,3 lat ($SD \pm 9,4$). Najliczniejszą grupę badanych utworzyły osoby w przedziale wiekowym 45-64 lat – 69,2 %, najmniej liczną osoby powyżej 64 roku życia – 13,8%. W badanej grupie dominowali mieszkańcy miasta – 62,4%. Ze względu na wykształcenie największą grupę stanowiły osoby z wykształceniem średnim – 39,9%, następnie osoby z wykształceniem wyższym – 32,3%, a najmniejszy odsetek odnotowano w grupie osób z wykształceniem podstawowym – 13,3%.

Uzyskane wyniki poddane zostały właściwie dobranej i przeprowadzonej analizie statystycznej. Wyniki badań Autorka przedstawiła na 6 rycinach oraz w 28 tabelach. Dzięki przedstawieniu wyników w postaci czytelnych i precyzyjnie opisanych rycin i tabel, które dokładnie zostały omówione w tekście, praca jest przejrzysta i umożliwia pełną interpretację uzyskanych rezultatów.

W badaniu początkowym, zgodnie z definicją IDF z 2005 roku, zespół metaboliczny stwierdzono u 36,1% (561) pacjentów. Po 3 latach w tej samej grupie pacjentów zarejestrowano wzrost częstości rozpoznawania zespołu metabolicznego o 9,7%. Iloraz szans rozpoznania ZM w badaniu 3-letnim był ponad 2-krotnie wyższy niż w badaniu początkowym. Aż u 16,9% ogółu badanych rozpoznano ZM de novo. Blisko 1/3 badanych nadal spełniała kryteria rozpoznania ZM, a tylko 7,1% ogółu przestało spełniać kryteria rozpoznania ZM.

W badaniu po 3-latach jak i w badaniu podstawowym kryterium ZM – ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg lub leczone nadciśnienie tętnicze najczęściej występowało w grupie osób z ZM bez zmian – pozostaje w grupie z ZM (grupa 4). Nieprawidłową glikemia na czczo lub cukrzycę typu 2 stwierdzono rzadziej w grupie osób, które wyeliminowały zespół metaboliczny (grupa 2) oraz w grupie osób, które nie spełniają kryteriów ZM (grupa 1) zarówno w badaniu początkowym jak i po 3-latach. Najczęściej nieprawidłowe wartości TG charakteryzowały osoby w grupie 4 – 47,6%, kolejno osoby w grupie de novo ZM (grupa 3) – 37,0 %, następnie osoby w grupie poprawa – ZM (grupa 2) – 9,9%. Najrzadziej nieprawidłowe wartości TG charakteryzowały osoby z grupy brak ZM (grupa 1) – 7,3%. Natomiast najczęściej nieprawidłowe wartości HDL charakteryzowały osoby, u których ZM występował bez zmian (grupa 4) – 60%, następnie grupę de novo (grupa 3) – 44,7%. Najrzadziej nieprawidłowe wartości HDL występowały w grupach osób, u których nigdy nie zaobserwowano ZM (grupa 1) – 7,5 oraz osób, które wyeliminowały cechy ZM (grupa 2) – 8,5%. Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic pomiędzy badanymi grupami, a poziomem wartości frakcji LDL cholesterolu w badaniu po 3 latach. W okresie 3 letniej obserwacji stosowanie statyn w leczeniu dyslipidemii wzrosło z 11,7% (182 osoby) do 14,7% (220 osób). Wzrost odsetka osób leczonych statynami odnotowano tylko w grupie 3 (de novo ZM) oraz w grupie 4 gdzie zespół metaboliczny występował niezmiennie.

Wiek okazał się istotnym czynnikiem wpływającym na występowanie ZM w badanej populacji. Po trzech latach obserwacji grupa osób – brak ZM (grupa 1) była istotnie młodsza niż pozostałe grupy – średnia wieku 51,9 (SD = 9,5). Dodatkowo zaobserwowano istotnie wyższy wiek w grupie, gdzie ZM nie zmieniał się (grupa 4) – średnia wieku 57,4 (SD = 8,4) niż w grupie osób, które nabyły cechy zespołu metabolicznego (grupa 3) – średnia wieku 54,8 (SD = 9,9). Miejsce zamieszkania-miasto istotnie ma wpływ na mniejsze występowanie zespołu metabolicznego wśród badanej populacji. W grupie osób zdrowych bez zmian zaobserwowano istotnie wyższy odsetek osób zamieszkałych w mieście (77,5%) niż we wszystkich pozostałych grupach. Dodatkowo zaobserwowano istotnie wyższy odsetek osób zamieszkujących w mieście w grupie z poprawą (65,8%) niż w grupach z ZM po trzech latach (48,5% dla grupy de novo, 45,1% dla grupy z utrzymującym się ZM). Badanie po 3 latach wykazało, że poziom wykształcenia miał istotny wpływ na występowanie zespołu metabolicznego. W grupie osób zdrowych bez zmian (grupa

1) zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek osób z wyższym wykształceniem (42,5%) niż w grupach zespołu metabolicznego de novo oraz utrzymującego się zespołu metabolicznego (odpowiednio 21,8% i 21,2%).

W badaniu po 3 latach najsilniejszym czynnikiem wpływającym na występowanie ZM było obniżenie frakcji HDL cholesterolu, następnie nieprawidłowy poziom glikemii na czczo lub cukrzyca typu 2, kolejno nadciśnienie tętnicze lub leczone nadciśnienie tętnicze oraz poziom trójglicerydów powyżej normy lub leczenie dyslipidemii. Po trzech latach obserwacji wiek powyżej 64 r.ż. w najwyższym stopniu zwiększał szansę na wystąpienie ZM. Ponadto, czynnikami zwiększającymi szansę wystąpienia ZM okazały się kolejno przyjmowanie statyn, płeć męska oraz podwyższony poziom LDL cholesterolu. Natomiast, miejsce zamieszkania w mieście oraz wyższe wykształcenie były czynnikami w najwyższym stopniu zmniejszającymi szansę na wystąpienie ZM. Czynnikiem najbardziej zwiększającym szansę wyeliminowania zespołu metabolicznego była normalizacja ciśnienia tętniczego. Dalsze analizy rozszerzone o czynniki socjodemograficzne wykazały, że jedynie miejsce zamieszkania w mieście istotnie zwiększa szansę na wyeliminowanie ZM. Z kolei, wiek powyżej 64 r.ż., płeć męska, przyjmowanie statyn oraz podwyższony poziom frakcji HDL cholesterolu były czynnikami zwiększającymi szansę rozwinięcia ZM.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki są interesujące i ważne, zarówno ze względów poznawczych, jak i dla praktyki klinicznej pozwalając poznać wpływ poszczególnych składowych zespołu metabolicznego na szansę jego rozwinięcia w zależności od czynników socjodemograficznych: płci, wieku, wykształcenia oraz miejsca zamieszkania.

Z obowiązku recenzenta podaję również moje uwagi krytyczne, które nie wpływają na wysoką wartość pracy:

- Szkoda, że Autorka nie wyodrębniła jednego podrozdziału podsumowanie wyników, co ze względu na dużą liczbę wyników pozwoliłoby Czytelnikowi na szybsze zorientowanie się w uzyskanych wynikach.
- Zamiast rysunek lepiej używać rycina
- Str 9, skróty przedstawione w wykazie lepiej byłoby ułożyć w kolejności alfabetycznej;
- Szkoda, że Doktorantka nie wyodrębniła osobnego rozdziału wnioski (które w przedstawionej rozprawie znajdują się na końcu dyskusji).

W rozdziale „Dyskusja” Doktorantka wykazała się nie tylko umiejętnością poruszania się problematyce tematu, ale na tym tle przedstawiła uzyskane przez siebie wyniki. Należy podkreślić, że dyskusja świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Wnioski wynikają ściśle z przeprowadzonych badań i w pełni korelują z postawionymi celami pracy.

Przegląd bibliografii opracowany został w oparciu o 80 pozycje literaturowe dobrze dobrane i zacytowane, w większości z ostatnich lat. Autorka posiada dużą znajomość literatury przedmiotu. Jednakże Doktorantka nie ujednoliciła formatu spisu piśmiennictwa np. raz wymieniani są wszyscy autorzy, raz tylko trzech; przy źródłach internetowych powinna być podana data dostępu.

Przystępując do oceny całości stwierdzam, że praca mgr Marii WOŁYNIĘC stanowi wartościowy i nowatorski dorobek naukowy. Przedstawione uwagi krytyczne wyrażone w niniejszej recenzji nie wpływają na moją wysoką ocenę rezultatów przedstawionych w pracy. Rozprawa posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc istotne informacje na temat składowych zespołu metabolicznego, co może mieć istotne znaczenie na poprawę stanu zdrowia oraz zmniejszenie ryzyka występowania chorób cywilizacyjnych, a także opracowanie spersonalizowanych programów prewencyjnych. Praca jest spójna, poprowadzona logicznie z bardzo szerokim tłem aktualnej wiedzy, bardzo dobrym warsztatem laboratoryjnym. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr Marii WOŁYNIĘC spełnia warunki określone art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn.zm), w związku z czym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o przyjęcie dysertacji pt. *„Ocena występowania zespołu metabolicznego i poszczególnych jego składowych populacji miejskiej i wiejskiej w obserwacji trzyletniej”* jako rozprawy doktorskiej, dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk o zdrowiu oraz wyróżnienie powyższej rozprawy doktorskiej.


Prof. dr hab. n. med. Agata Stanek
SPECJALISTA CHOROBY WEWNĘTRZNYCH,
ANGIOLOGI, BALNEOLOGII
I MEDYCYNY FIZYKALNEJ
2711734