



Dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, prof. UWM
Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych
Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej,
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski

Olsztyn, 20.07.2022 r.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DISCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	02-08-2022
L. dz. RN-BiW/	1252

Recenzja pracy doktorskiej lek. Aleksandry Stefaniak

**na podstawie cyklu publikacji pt. „Wybrane aspekty kliniczne oraz patogene-
tyczne świądu w cukrzycy”**

Promotor: Dr hab. n. med. dr h. c. Jacek Szepietowski

1. Stefaniak AA, Chlebicka I, Szepietowski JC. Itch in diabetes: a common underestimated problem. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2021;38(2):177-183. doi:10.5114/ada.2019.89712. (IF 1.837, Pkt. MNiSW/KBN: 70).
2. Stefaniak AA, Zubkiewicz-Kucharska A, Matusiak Ł, Noczyńska A, Szepietowski JC. Itch in children with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Aug;10(4):745-756. doi: 10.1007/s13555-020-00403-w. (IF 13.264, Pkt. MNiSW/KBN: 100).
3. Stefaniak AA, Krajewski PK, Bednarska-Chabowska D, Bolanowski M, Mazur G, Szepietowski JC. Itch in adult population with type 2 diabetes mellitus: clinical profile, pathogenesis and disease-related burden in a cross-sectional study. *Biology (Basel)*. 2021 Dec 15;10(12):1332. doi: 10.3390/biology10121332. (IF 5.079, Pkt. MNiSW/KBN: 100).
4. Stefaniak AA, Agelopoulos K, Bednarska-Chabowska D, Mazur G, Ständer S, Szepietowski JC. Small-fibre neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with diabetic itch: preliminary results. *Acta Derm Venereol*. 2022 May 19;102:adv00719. doi: 10.2340/actadv.v102.933. (IF 4.437, Pkt. MNiSW/KBN: 100).

IF 14,617, MNiSW 370





KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, CHOROÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

Lek. Aleksandra Stefaniak pracuje w Katedrze i Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, gdzie poza pracą z pacjentami, prowadzi zajęcia ze studentami medycyny oraz badania naukowe w ramach studiów doktoranckich. Część specjalizacji realizowała w szpitalu uniwersyteckim w Münster (Niemcy), gdzie zdobywała doświadczenie z zakresu leczenia świądu skóry oraz pracowała naukowo. Doświadczenie zawodowe zdobywała także na stażach w europejskich ośrodkach w m. in. w Niemczech, Czechach i Portugalii. Jest certyfikowanym psychodermatologiem Europejskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Psychiatrycznego (ESDAP). Od lat bierze udział w lokalnych i ogólnopolskich akcjach na rzecz wczesnego wykrywania czerniaka. Doktorantka należy do krajowych i międzynarodowych stowarzyszeń naukowych – Międzynarodowego Stowarzyszenia Dermatologów, Europejskiej Fundacji Hidradenitis Suppurativa oraz Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Jest współautorką ponad 30 doniesień oraz artykułów naukowych o tzw. wysokim współczynniku wpływu (Impact Factor). Jej wysiłki zostały dostrzeżone w konkursie Popularyzator Nauki oraz została nominowana do finału konkursu Młode Talenty 2019 za całokształt wieloletniej pracy popularnonaukowej.

Osiągnięcie naukowe spełnia warunki określone w Ustawie z dnia z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) art. 187 tejże ustawy i stanowi cykl czterech prac, jednej pogładowej i trzech oryginalnych, powiązanych tematycznie - „*Wybrane aspekty kliniczne oraz patogenetyczne świądu w cukrzycy*”. We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym autorem. Podany cykl publikacji do recenzji ma wysoki IF 14,617, MNiSW 370.

W ostatnich latach, równoległe do wzrostu częstości występowania otyłości i niezdrowego stylu życia wzrasta zachorowalność na cukrzycę typu 2 (DM). Najnowsze badania wskazują, że do 2030 r. ten wskaźnik chorobowości wyniesie 10,2%, a do 2045 r. – 10,9%. Choroba wywołuje wiele powikłań, w postaci dysfunkcji i niewydolności oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych, a także w zakresie skóry. Zaburzenia skórne występują u 79,2% chorych na cukrzycę i mogą być pierwszą manifestacją choroby. Patofizjologia, przebieg choroby, współistniejące choroby współistniejące i przyjmowane leki – wszystko to predysponuje





pacjentów do rozwoju świądu. Problem ten wzbudza zainteresowanie wszystkich świadczeniodawców opieki diabetologicznej, w tym dermatologów, opracowaniem systemu wczesnego wykrywania markerów cukrzycy oraz profilaktyki i kontroli powikłań. Dlatego podjęcie tego tematu przez Doktorantkę uważam za bardzo ważne i potrzebne, wręcz nowatorskie, a wnioski z jej prac dają nowe wskazówki dla klinicystów.

Doktorantka wyznaczyła sobie szczegółowe cele badawcze, które zostały w pełni zrealizowane: przedstawienie charakterystyki świądu w cukrzycy typu 1 i 2, analiza potencjalnych czynników etiopatogenetycznych świądu u pacjentów z cukrzycą 1 i 2, analiza aspektów psychospołecznych świądu w cukrzycy, ocena czy neuropatia małych włókien może mieć wpływ na patogenezę świądu w cukrzycy.

Pierwsza praca z cyklu (*Stefaniak AA, et al. Itch in diabetes: a common underestimated problem*) jest pracą poglądową, analizującą wyniki 5 prac oryginalnych dotyczących badania świądu w cukrzycy wg wytycznych PRISMA. Na podstawie danych ujętych do analizy 5 artykułów oryginalnych epidemiologia świądu w cukrzycy waha się od 18,4% do 27,5%. Z patogenezą świądu w cukrzycy związane są dwa główne czynniki, a mianowicie suchość skóry i polineuropatia cukrzycowa. Nadal słabo określono, jak kontrola glikemii wiąże się z uogólnionym świądem. Nie ma leczenia z wyboru; jednak terapia miejscowa (emolienty) zapewnia znaczną ulgę u różnych odsetków pacjentów. Moim zdaniem warto, aby na tej podstawie Doktorantka opracowała poradnik dla pacjentów chorych na cukrzycę dotyczący odpowiedniej pielęgnacji skóry.

Druga praca z cyklu (*Stefaniak AA, et al. Itch in children with type 1 diabetes: a cross-sectional study.*) to praca oryginalna, której celem była prospektywna ocena częstości występowania świądu w DM typ 1 u 100 dzieci. Intensywność świądu oceniano za pomocą numerycznej skali oceny (NRS) i 4-punktowego kwestionariusza świądu (4IIQ). Godne uwagi jest wdrożenie Dziecięcego Dermatologicznego Wskaźnika Jakości Życia (CDLQI). Doktorantka zbadała również cechy kliniczne i czynniki wpływające na świąd. Suchość skóry oceniano klinicznie poprzez nieinwazyjną ocenę nawilżenia naskórka. Świąd był obecny u 22% chorych dzieci ze średnim maksymalnym nasileniem $5,9 \pm 3,0$ pkt w NRS i $6,7 \pm 3,5$ pkt w 4IIQ (mediana 5,5 pkt). U większości pacjentów swędzenie ograniczało się do kilku obszarów ciała; zwykle doty-





czyły kończyn górnych (68,2%), następnie kończyn dolnych (50%) i tułowia (31,8%). Badana klinicznie kseroza skóry była istotnie bardziej zaawansowana u dzieci ze świądem niż u dzieci bez świądu ($p < 0,01$). Średni wynik CDLQI w grupie ze świądem wyniósł $4,0 \pm 4,7$ punktu (mediana 2,5 punktu), co wskazuje na niewielkie pogorszenie jakości życia. Nasilenie świądu (zarówno NRS ostatnie 3 dni, jak i NRS ostatnie 24 h) korelowało dodatnio z pogorszeniem jakości życia (odpowiednio $R = 0,7$; $p = 0,015$ i $R = 0,8$, $p = 0,002$). Badanie wykazało świąd jako umiarkowanie częsty objaw u dzieci z DM typu 1, a suchość skóry może odgrywać rolę w patogenezie świądu w tej populacji. Wnioski są ważne dla klinicystów i opiekunów dzieci dotyczące roli prawidłowej pielęgnacji skóry w łagodzeniu objawów świądu.

W trzeciej pracy, również oryginalnej (Stefaniak AA, et al. *Itch in adult population with type 2 diabetes mellitus: clinical profile, pathogenesis and disease-related burden in a cross-sectional study*) Doktorantka postawiła sobie za cel ocenę klinicznych cech świądu w dorosłej populacji z DM typ 2 i zbadanie potencjalnych przyczyn leżących u jego podstaw. Grupę badaną stanowiło 109 dorosłych pacjentów z DM2. Oceny dokonano za pomocą standaryzowanych kwestionariuszy w celu oceny nasilenia swędzenia: Numerical Rating Scale (three days, 24hours) (NRS), Four-item Itch Questionnaire (4IIQ), ItchyQoL, Six-Item Stigmatization Scale (6-ISS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)]. Suchość skóry oceniano klinicznie oraz przez nieinwazyjną ocenę nawilżenia naskórka. Neuropatię oceniano za pomocą klinicznej skali neuropatii Katzenwadela. Świąd był obecny u 35,8% dorosłych pacjentów z DM typu 2, z NRSmax 3 dni $6,31 \pm 2,16$ i $8,1 \pm 3,5$ punktu w 4IIQ. Pacjenci ze świądem mieli znacznie wyższy poziom FPG w porównaniu z populacją bez świądu ($p = 0,01$), oraz istotnie większe prawdopodobieństwo neuropatii ($p < 0,01$). Suchość skóry była istotnie bardziej zaawansowana u pacjentów ze świądem w porównaniu z osobami bez świądu ($p < 0,01$). Średni wynik ItchyQoL oceniono na $41,2 \pm 13,4$ punktów, co wskazuje na łagodne pogorszenie jakości życia i jest dodatnio skorelowane z nasileniem świądu. Ponadto pacjenci ze świądem mieli istotnie wyższe wyniki zarówno w wymiarze lęku, jak i depresji w HADS (w każdym $p < 0,01$). Wnioski z tego badania są niezmiernie istotne, dowodząc, że pierwotną przyczyną świądu jest





KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, CHOROÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCIOWĄ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

przedłużająca się słaba kontrola cukrzycy ze zmienionym poziomem glukozy i insuliny, co w konsekwencji powoduje suchość skóry i neuropatię w przypadku długotrwałej DM typu 2.

Ostatnia, czwarta praca (*Stefaniak AA, et al. Small-fibre neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with diabetic itch: preliminary results*) jest również pracą oryginalną. Celem tego badania była ocena neuropatii małych włókien (SFN) jako potencjalnej przyczyny świądu w cukrzycy, a także innych czynników, które mogą przyczyniać się do tego objawu w cukrzycy, takich jak kontrola glikemii i kseroza skóry. Doktorantka oceniła świąd u 23 pacjentów z DM typu 2. Intensywność świądu badano za pomocą numerycznej skali oceny (NRS) i 4-punktowego kwestionariusza świądu (4IIQ). Suchość skóry oceniano klinicznie oraz przez nieinwazyjną ocenę nawilżenia naskórka. Neuropatię oceniano za pomocą klinicznej skali neuropatii Katzenwadela, a SFN za pomocą śródskórkowej gęstości włókien nerwowych (IENFD). Świąd stwierdzono u 12 pacjentów, ze średnią intensywnością ocenioną na podstawie numerycznej skali oceny (NRSmax) w ciągu 3 dni jako 8 ± 2 punkty (zakres 5–10 punktów, mediana 8 punktów), wskazując na ciężki świąd. Natomiast średni wynik kwestionariusza 4 Item Itch Questionnaire (4IIQ) wyniósł $6 \pm 2,6$ punktu (zakres 3–13 punktów, mediana 5,5 pkt). Świąd było zwykle zlokalizowany i dotyczył głównie kończyn dolnych (58,3%, $n = 7$). Ponadto stwierdzono dodatni trend między nasileniem świądu ocenianym za pomocą 4IIQ a oceną neuropatii w skali Katzenwadela ($R = 0,5$, $p = 0,08$). Możliwość klinicznie istotnej neuropatii rozpoznano u około 66,7% pacjentów ze świądem (możliwa neuropatia u 41,7%, $n = 4$, klinicznie jawna neuropatia u 25%, $n = 3$), natomiast w grupie bez świądu rozpoznano ją u około jedna czwarta (możliwa neuropatia u 27,3%, $n = 3$, żaden pacjent nie miał klinicznie jawnej neuropatii). Ponad 80% pacjentów ze świądem (83,3%, $n = 10$) zgłaszało inne odczucia (mrowienie, drętwienie, ból, klucie, pieczenie, przeczulica, niedoczulica) klinicznie związane z polineuropatią, podczas gdy w grupa ze swędzeniem (54,5%, $n = 6$), z istotnymi różnicami w odczuwanym mrowienie lub drętwienie (odpowiednio $p = 0,022$ i $p = 0,043$). Możliwość klinicznie istotnej polineuropatii (całkowity wynik) korelowała dodatnio z wartościami HbA1c ($p = 0,02$); jednak nie było istotnych różnic dotyczących kontroli glikemii (stężenie glukozy na czczo i hemoglobina glikowana) między pacjentami ze swędzeniem i bez (Tabela SII). Ponadto analiza wykazała,





KATEDRA I KLINIKA DERMATOLOGII, CHOROÓB PRZENOSZONYCH DROGĄ PŁCJOWĄ I IMMUNOLOGII KLINICZNEJ

że wynik całkowity w skali Katzenwadela był ujemnie skorelowany z suchością skóry ocenianą korneometrycznie w okolicy przedramienia i brzucha. Suchość skóry oceniana korneometrycznie w okolicy przedramienia korelowała ujemnie z czasem trwania choroby ($R = -0,5$, $p = 0,022$). SFN należy rozważyć jako możliwe źródło świądu u pacjentów z DM typu 2, ponieważ może to wpływać na dalsze leczenie świądu w cukrzycy.

Istotnym atutem cyklu przedstawionego mi do recenzji pracy jest wysoki IF prac, wydrukowanych w cenionych pismach zagranicznych. Docenienie ich przez recenzentów tychże czasopism uważam za bardzo istotne w ocenie tego cyklu i nie zgłaszam żadnych merytorycznych uwag. Kolejnym atutem jest nowatorski, interdyscyplinarny temat, dający wiele wskazówek dla klinicystów i pacjentów.

Podsumowując, przedstawiony cykl prac składający się na rozprawę doktorską oceniam bardzo wysoko. Wybranie ciekawego i nowatorskiego tematu, prawidłowo dobrane metody badawcze oraz analizy statystyczne, dobór literatury, wskazują, że lek. Aleksandra Stefaniak jest osobą umiejącą prowadzić badania naukowe, oraz wyciągać odpowiednie wnioski. Dodatkowym atutem jest syntetyczne opracowanie cyklu prac. O wartości prac naukowych świadczą publikacje w renomowanych czasopismach medycznych, których całkowita punktacja IF wynosi 14.617. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w Ustawie z dnia z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 r. poz. 1668) art. 187 tejże ustawy ust. 1-4.

W związku z powyższym przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wnioski o dopuszczenie lek. Aleksandry Stefaniak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wysoką punktację IF, aktualny i praktyczny klinicznie temat, wnioskuję o wyróżnienie.

Dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, prof. UWM

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Dermatologii,
Chorób Przenoszonych Drogą Płciową
i Immunologii/Klinicznej

dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek
prof. UWM

