

Kraków 04.08.2024

Prof. dr hab. Grzegorz Gajos  
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca  
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

**Recenzja rozprawy doktorskiej autorstwa lek. med. Natalii Anny Zieleniewskiej zatytułowanej „Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy.”**

**Promotor pracy: prof. dr hab. n med. Karol Adam Kamiński**  
**Promotor pomocniczy pracy: dr hab. n med. Małgorzata Chlabicz**

Z zainteresowaniem zapoznałem się z rozprawą doktorską lek. **Natalii Anny Zieleniewskiej** zatytułowaną „**Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy**”. Na rozprawę składa się cykl 2 publikacji oryginalnych powiązanych tematycznie, opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych- indeksowanych w bazie PubMed, znajdujących się na liście Journal Citation Reports oraz indeksowanych na liście Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego:

1. **Drobek NA (obecnie Zieleniewska NA)**, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, Pajak A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Koziół P, Paniczko M, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. Impact Factor = 4,964; punktacja MNiSW=140
2. **Zieleniewska NA**, Szum-Jakubowska A, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński KA. *The prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study*. Pol Arch Intern Med. 2023 Mar 29;133(3):16407. doi: 10.20452/pamw.16407. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36602858. Impact Factor = 4,8; punktacja MNiSW=200

Podkreślenia wymaga, że w obu pracach Doktorantka jest pierwszą autorką i obie prace zostały opublikowane w czasopismach o wysokiej lub najwyższej punktacji MNiSW. Łączny Impact Factor doniesienia 9.764, punkty MNiSW 340.

Praca doktorska dotyczy ważnego zagadnienia częstości występowania zaburzeń gospodarki glukozy (stanu przedcukrzycowego i cukrzycy typu 2- DMt2) w

polskiej populacji zarówno chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym (PZW), jak i w populacji ogólnej. Wiadomo, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej są jednym z najważniejszych priorytetów publicznego systemu opieki zdrowotnej ze względu na stały wzrost częstości ich występowania. Jest to ściśle związane z narastaniem problemu nadwagi i otyłości na Świecie, również w populacji polskiej. Problem ten uległ znacznemu nasileniu po epidemii COVID-19. Wiadomo również, że choć rozpoznanie cukrzycy jest dychotomiczne, to wzrost częstości powikłań sercowo-naczyniowych jest w sposób ciągły powiązany ze stopniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Dlatego szczególnie istotne jest zainteresowanie Doktorantki częstością występowania i uwarunkowaniami stanu przedcukrzycowego, zarówno w populacji chorych z chorobą sercowo-naczyniową, jak i w populacji ogólnej.

Badania doktorantki są tym cenniejsze, że doktorantka zajęła się również problemem występowania insulinooporności u badanych pacjentów. Wiadomo, że insulinooporność odgrywa istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, hiperurykemii, przewlekłego stanu zapalnego o niskiej aktywności oraz dysfunkcji śródbłonna. W konsekwencji prowadzi to do miażdżycy i wszystkich jej powikłań.

Doktorantka ustaliła sobie istotne kliniczne cele badań polegające m.in na: ustaleniu częstości występowania rozpoznanej i niezdiagnozowanej DMt2 i stanu przedcukrzycowego w populacji pacjentów z PZW (część populacji badania POLASPIRE) oraz w populacji ogólnej (badanie kohortowe BIAŁYSTOK PLUS), przedstawieniu charakterystyki tych pacjentów i określeniu czynników związanych z rozwojem zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Doktorantka oceniła również parametry istotnie różnicujące uczestników badań w odniesieniu do ich zaburzeń metabolizmu glukozy.

W metodyce i wynikach badań Doktorantka zastosowała analizę 2 grup chorych:

- 1112 pacjentów z PZW, którzy byli badani pomiędzy 12 a 18 miesiącem po ostrym zespole wieńcowym lub przezskórnej interwencji wieńcowej (była to część populacji badania POLASPIRE wieloośrodkowego badania przekrojowego)
- 1051 osób wylosowanych z populacji ogólnej miasta Białegostoku w ramach badania kohortowego BIAŁYSTOK PLUS (Polish Longitudinal University Study).

W badaniach wykorzystano, poza szczegółowym wywiadem medycznym, pomiary antropometryczne, pomiary ciśnienia tętniczego i badania biochemiczne. W drugim badaniu dodatkowo oceniono skład ciała metodą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DEXA).

Protokół badania dotyczący oceny metabolizmu glukozy był taki sam dla wszystkich pacjentów. Rozpoznanie DMt2 oraz IFG i/lub IGT zostały postawione z wykorzystaniem kryteriów WHO z wykorzystaniem oznaczania glikemii oraz doustnego testu obciążenia glukozy (DTTG)- u wybranych pacjentów.

Doktorantka właściwie wykorzystwała najnowocześniejsze metody statystyczne, co podniosło wartość uzyskanych wyników i umożliwiło publikację wyników m.in. w wiodącym polskim czasopiśmie internistycznym.

W wynikach badania dotyczących pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym zwracał uwagę fakt, że częstość występowania zaburzeń przemiany glukozy, zarówno rozpoznanych, jak i nierozpoznanych, była bardzo wysoka. Doktorantka wykazała, że aż 43% uczestników miało w wywiadzie cukrzycę, z czego 5,6% przypadków rozpoznano po hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Cukrzyca niezdiagnozowana wystąpiła u 5,1% ankietowanych. Wyjątkowo niepokojąca okazała się częstość występowania stanu przedcukrzycowego (stwierzonego u 72,4% uczestników). Tak duże występowania zaburzeń przemiany glukozy u chorych z PZW jest dużym zagrożeniem, ale i wyzwaniem terapeutycznym.

W badaniach dotyczących populacji ogólnej zwracała obserwacja, że częstość występowania cukrzycy w populacji ogólnej jest bardzo wysoka, a blisko 50% pozostaje nierozpoznanych. Wniosek podany przez doktorantkę szerszego wykonywania OGTT w grupach zwiększonego ryzyka występowania zaburzeń przemiany glukozy uważam za uzasadniony. W mojej opinii szerzej w tym celu w przyszłości będzie wykorzystywane mniej czasochłonne oznaczenie HbA1c (Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne od dłuższego czasu uznaje kryterium HbA1c do rozpoznania zarówno stanu przedcukrzycowego, jak i cukrzycy). Doktorantka nie wykorzystywała oznaczenia HbA1c ani do rozpoznania stanu przedcukrzycowego, ani do rozpoznania cukrzycy.

Podsumowując badania doktorantki niezwykle cenne jest wykazanie, że zaburzenia gospodarki glukozy występują obecnie niezwykle często, szczególnie u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Podkreśla to znaczenie aktywnego ich poszukiwania zarówno w populacji ogólnej w grupach podwyższonego ryzyka, jak i u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Warto podkreślić, że Doktorantka, jak na obecny etap kariery, posiada dosyć rozległy dorobek publikacyjny obejmujący 8 publikacji (choć w Tabeli Zestawień publikacji doktorantki- na str. 5 -jest podanych 9 publikacji), również w renomowanych czasopismach międzynarodowych, w jednej z nich Doktorantka jest pierwszym autorem. Publikacje dotyczą zróżnicowanych zagadnień obejmujących chorobę wieńcową i jej prewencję pierwotną oraz przewlekłą chorobę nerek i transplantacje nerek. Dodatkowo Doktorantka była autorką lub współautorką 19 wystąpień zjazdowych (choć w Tabeli Zestawień publikacji doktorantki- na str. 5- jest podanych 28 streszczeń zjazdowych). Aż w 15 tych doniesieniach była pierwszą autorką. Doktorantka odbyła 4 staże naukowe, w tym dwa zagraniczne. Otrzymała grant naukowy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Za swoją aktywność na wielu polach nauki otrzymała 8 nagród, w tym: Nagrodę Prorektora ds. Nauki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za wybitne osiągnięcia naukowe, Wyróżnienie Dziekana Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku oraz dwukrotnie Nagrodę Komitetu Naukowego Konferencji Kardiologia Prewencyjna i Klubu 30

Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego za doniesienia oryginalne o największej wartości naukowej.

**Do pracy mam kilka uwag, w większości drobnych, nie umniejszających mojej wysokiej oceny jakości i znaczenia klinicznego pracy doktorskiej Natalii Anny Zieleniewskiej:**

- Doktorantka wiele uwagi w tekście poświęca mechanizmom rozwoju zaburzeń przemiany glukozy oraz ich powiązaniu z powikłaniami sercowo-naczyniowymi. Kładzie główny nacisk na fakt, że podwyższone stężenie glukozy we krwi jest spowodowane upośledzoną wrażliwością tkanek obwodowych na działanie insuliny i/lub zaburzeniami wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki. Zwraca również uwagę, że hiperglikemia, jak również insulinooporność odgrywają główną rolę w patogenezie DMt2 i wiążą się z rozwojem przewlekłych powikłań sercowo-naczyniowych. Osobiście, w interpretacji zaburzeń metabolicznych oraz w interpretacji ścieżek patofizjologicznych myślałbym nieco szerzej i jako pierwotną przyczynę opisywanych zjawisk uważałbym nadwagę/otyłość/otyłość brzuszną. Jest to zgodne z koncepcją zespołu sercowo-nerkowo-metabolicznego zaproponowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne w listopadzie 2023. Za stadium pierwsze uznano w tym zespole obecność nadmiaru i dysfunkcjonalność tkanki tłuszczowej. To w niej powstaje cały szereg adipokin oraz cytokin, które prowadzą do występowania przewlekłego stanu zapalnego o niskiej aktywności (który możemy identyfikować poprzez oznaczenie hs-CRP), stresu oksydacyjnego i oporności na insulinę. Za stadium 2 tego zespołu uznano metaboliczne czynniki ryzyka (m.in. zespół metaboliczny i cukrzycę), a za stadium 3 i 4 CVD i CKM.

Należy pogratulować Doktorantce za szerokie ujęcie problemu otyłości (uwzględniające oznaczenie BMI, WHR oraz ocenę składu masy ciała za pomocą DEXA) w badaniach obejmujących doniesienie 2. Doktorantka we wnioskach z pracy używa pojęcia „wysokie BMI” nie definiując go wcześniej. Sądzę, że chodzi o BMI powyżej 30, czyli otyłość. Szkoda, że w analizie i omówieniu pracy Doktorantka poświęciła mało uwagi nadwadze, która we wspomnianym powyżej stanowisku jest stawiana niemal na równi z otyłością brzuszną. Znaczenie nadwagi u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową podkreśla fakt, że w ostatnich badaniach randomizowanych do których włączono chorych z chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy oraz z otyłością i istotną nadwagą ( $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$ ) udało się wykazać znamienne obniżenie masy ciała oraz zmniejszenie częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej po zastosowaniu agonisty GLP-1 vs. placebo. Uwagę zwracał fakt, że w przedziale masy ciała  $BMI > 27$  efekt interwencji był niezależny od wyjściowej masy ciała. Dodatkowo, większość pacjentów (66%) w tym badaniu miało stan przedcukrzycowy, a wspomniana interwencja zmniejszyła częstość rozwoju cukrzycy w porównaniu do placebo o 73%. Być może u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową „wysokie” BMI

powinno być definiowane jako BMI>27. Mając tak duży zgromadzony materiał sugeruję Doktorantce dalsze badania w tym kierunku.

- jak Doktorantka interpretuje obserwację, że u osób ze stanem przedcukrzycowym rozpoznanym na podstawie OGTT (doniesienie 2) poziom HbA1c był stosunkowo niski i wynosił 5.5% (przykładowo wg Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego poziom odcięcia dla stanu przedcukrzycowego wynosi HbA1c powyżej 5.7%)?

- Doktoranta podaje w Metodach pracy doktorskiej, że oznaczała hs-CRP (strona 25, Tabela 2). Niestety, nie mogę znaleźć wyników tych oznaczeń ani w tekstach obu prac, ani w pracy doktorskiej. W pracy nr 2 w Tabeli 2 podano wyniki dla CRP (niestety nie podając w metodyce tej pracy ani rodzaju, ani metody oznaczenia). Czy oznaczano CRP czy hs-CRP? Tylko oznaczenie CRP o wysokiej czułości nadaje się do oceny nasilenia przewlekłego stanu zapalnego o niskiej aktywności. Natomiast "zwykłe" CRP wykonuje się u pacjentów zagrożonych zakażeniem bakteryjnym lub wirusowym. Niezależnie od metody oznaczenia, zwraca uwagę fakt, że pracy nr 2 w Tabeli 2 stwierdzono znamienne statystycznie różnice pomiędzy stężeniami CRP (hsCRP?) u pacjentów z różnego stopnia nasileniem zaburzeń przemiany glukozy. Niestety tej ciekawej obserwacji nie skomentowano ani w tekście pracy nr 2, ani w tekście pracy doktorskiej. Pomimo tego, że we wstępie do pracy doktorskiej wiele uwagi (wspomniano 17x na 5 stronach) poświęcono roli procesu zapalnego w patogenezie miażdżycy i insulinooporności

## **Podsumowanie**

Rozprawę doktorską lek. Natalii Anny Zieleniewskiej oceniam bardzo wysoko, zarówno w kontekście przedstawionego osiągnięcia, jak i jej pozostałego dorobku naukowego. Problematyka badanych pacjentów jest bardzo aktualna i trafia w centrum zainteresowania współczesnej kardiologii, szczególnie w zakresie profilaktyki i zaburzeń gospodarki glukozy u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi, jak i wysokim ryzykiem ich wystąpienia. Autorka recenzowanej rozprawy doktorskiej wykazała, że potrafi formułować cele badawcze, potrafi je zrealizować oraz konsekwentnie i logicznie wyciągać i formułować wnioski.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia wszystkie wymogi ustawowe stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z warunkami określonymi w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023 poz.742). Zwracam się zatem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o dopuszczenie lek. med. Natalii Anny Zieleniewskiej do przyjęcia rozprawy doktorskiej i dopuszczenie do jej publicznej obrony. Dodatkowo, zwracam się z wnioskiem o wyróżnienie tej rozprawy doktorskiej.

prof. dr hab. med. Grzegorz Gajos