

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarz Agnieszka Tuszyńska-Chyży.

Nowoczesne leczenie cukrzycy typu 2 w odniesieniu do aktualnych wytycznych a powikłania sercowo-naczyniowe w praktyce ambulatoryjnej w Polsce w latach 2011-2024

Problem badawczy.

Doktorantka podejmuje temat cukrzycy i powikłań sercowo-naczyniowych – chorób przewlekłych, które należą do najczęstszych na świecie i stanowią istotny problem zdrowotny, społeczny oraz ekonomiczny.

We wstępie pracy w sposób kompleksowy zostały pokazane zarówno dane światowe jak i polskie częstości występowania cukrzycy, definicji, podział oraz metody rozpoznania, diagnostyki i leczenia. Na uwagę zasługuje podkreślenie przez doktorantkę nowego, istotnie klinicznego, problemu stanu przedcukrzycowego – jego wczesnej diagnostyki i aktywne promowanie profilaktyki dla zapobiegania rozwojowi choroby. Doktorantka zaprezentowała aktualne metody leczenia cukrzycy i istotne zmiany jakie dokonały się w ostatnich latach. Bardzo ważne, jest wykazanie we wstępie pracy celów terapeutycznych dla różnych grup pacjentów oraz kompleksowego leczenia chorych z osiągnięciem wielu klinicznych parametrów takich jak kontrola lipidogramu, ciśnienia tętniczego krwi, redukcji masy ciała. Zwraca uwagę, że pierwszym etapem leczenia powinny być nie farmakologiczne metody, dopasowane indywidualnie do pacjenta.

Metody farmakologiczne zostały pokazane całościowo, z uwzględnieniem najnowszych leków z ich dokładnym omówieniem – takich jak inhibitory SGLT-2 oraz

agoniści. receptora GLP-1. Doktorantka bardzo dobrze potrafiła wykazać najnowsze i najistotniejsze badania kliniczne, ich role w zmianie sposobu leczenia cukrzycy w/w lekami.

W podrozdziale o pacjentach kardiologicznych jako chorych z grupy ryzyka szczególnego znaczenia – doktorantka opisała etiopatogenezę większego ryzyka powikłań oraz sposoby oceny stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego.

Cel pracy.

Celem pracy była ocena dynamiki zmian w stosowaniu nowoczesnych terapii przeciwcukrzycowych, ze szczególnym uwzględnieniem inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1, w lecznictwie ambulatoryjnym w Polsce w latach 2011–2024 z uwzględnieniem występowania powikłań sercowo-naczyniowych. Dodatkowo analizowano czynniki wpływające na decyzje terapeutyczne lekarzy oraz stopień zgodności podejmowanych interwencji z aktualnymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego w warunkach codziennej praktyki ambulatoryjnej.

Materiał i Metodyka

Rozprawa doktorska miała charakter analizy retrospektywnej w oparciu o dane z systemu elektronicznej dokumentacji medycznej (*Electronic Health Record, EHR*) LUX MED (Grupa Bupa, Polska), obejmującego 300 przychodni ambulatoryjnych w całej Polsce.

Metodyka pracy została przeprowadzona poprawnie, wskazano w pracy również potencjalne ograniczenia – jak np. brak informacji o realizacji zleconych recept.

Badanie otrzymało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach (uchwała nr 21/2025 z dnia 26.03.2025r.) i zostało przeprowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską.

Analizowane parametry zostały podzielone na grupy: parametry antropometryczne, laboratoryjne, choroby współistniejące oraz farmakoterapię. Badaną populację podzielono na podgrupy ze względu na płeć oraz wiek: < 65 r.ż. vs ≥ 65 r.ż., BMI: < 30 kg/m² vs ≥ 30 kg/m².

Metody statystyczne zostały dokonane prawidłowo, dokładnie opisane w osobnym rozdziale.

Wyniki.

Doktorantka dokonała analizy w bardzo dużej grupie pacjentów – ponad 34.000 chorych, co jest bez wątpienia bardzo dużą zaletą tej pracy. Większość badanych stanowiły osoby do 65 roku życia. Ponad połowa chorych miała otyłość. Do najczęściej stwierdzanych chorób współistniejących należały: nadciśnienie tętnicze (26,4%), hiperlipidemia (21,6%). Doktorantka wykazała, że w populacji badanej ponad jedna trzecia (33,4%) pacjentów otrzymywała leczenie hipolipemizujące w postaci statyn. Najczęściej stosowanymi lekami przeciwcukrzycowymi były metformina (67,3% pacjentów) oraz inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (17,1%), najrzadziej natomiast – insulina (9%), a agoniści GLP-1 – 9,8%.

W ciągu badanych lat obserwowano stabilny wzrost częstości przepisywania statyn z oraz nowoczesnymi terapiami przeciwcukrzycowymi: SGLT-2 oraz agonistów receptora GLP-1 od 2015 roku. W zakresie profilu lipidowego zaobserwowano korzystne istotne statystycznie spadki stężeń cholesterolu całkowitego, LDL oraz trójglicerydów, przy wzroście stężenia HDL. Odnotowano niewielkie, ale istotne obniżenie eGFR, wskazujące na pogorszenie funkcji nerek w populacji badanej.

W zakresie farmakoterapii w populacji osób starszych częściej wykorzystywano statyny,. Metformina pozostawała podstawowym lekiem przeciwcukrzycowym w obu grupach wiekowych, jednak była istotnie częściej stosowana u pacjentów młodszych. W tej grupie odnotowano również częstsze wykorzystanie agonistów receptora GLP-1. Pozostałe grupy leków, w tym inhibitory SGLT-2, insulina, inhibitory DPP-4 i pochodne sulfonilomocznika, były preferowane w populacji starszej.

W badanej populacji chory z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową stanowili niewielki procent. Zastanawiające, że w tej grupie – zaledwie 50% chorych przyjmowało statyny. Nie zanotowano również, istotnego zmniejszenia średniego poziomu cholesterolu LDL.

Wartym podkreślenia jest sposób pokazania korelacji w stosowaniu różnych leków na Rycinie 4.

W rozprawie wykazano, że wyższa masa ciała oraz wyższy odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c) były istotnym predyktorem stosowania inhibitorów SGLT-2. Co ciekawe wyższe stężenie skorygowanego cholesterolu całkowitego było istotnym predyktorem mniejszego prawdopodobieństwa stosowania inhibitorów SGLT-2.

W analizie wieloczynnikowej zastosowania inhibitorów DPP-4 stwierdzono, że niższa wyjściowa wartość wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) była istotnie związana z rzadszym stosowaniem tych leków.

W podsumowaniu wyników Doktorantka wykazała najistotniejsze zmiany w sposobie leczenia oraz ich wpływ na wartość wyników pacjentów z uwzględnieniem podziału na odpowiednie podgrupy.

Podkreślił bym jeden z wniosków z rozprawy, który powinien stanowić punkt wyjścia do dalszych analiz o skuteczności i efektywności profilaktyki i leczenia pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, z już rozpoznaną cukrzycą:

1. w trakcie trwania badania, odnotowano **umiarkowaną** poprawę wybranych parametrów metabolicznych. Zaobserwowano redukcję masy ciała, szczególnie wyraźną u pacjentów z otyłością oraz obniżenie wskaźnika BMI, bardziej zaznaczone wśród osób starszych. Zmiany w profilu lipidowym w całej populacji miały korzystny charakter, choć nie wykazano istotnych różnic po uwzględnieniu analizowanych czynników predykcyjnych. Równocześnie stwierdzono niewielki, ale statystycznie istotny spadek eGFR, który dotyczył głównie pacjentów powyżej 65. roku życia, z otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) oraz z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową. Odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c) pozostawał stabilny, przy czym niewielki wzrost jego wartości odnotowano w grupie pacjentów z BMI poniżej 30 kg/m^2 .

To bardzo ważne, że praca ta, oparta na bardzo dużej populacji polskich pacjentów, pokazuje, że wciąż nie uzyskujemy pełnego efektu terapeutycznego. Również procent stosowanych nowych leków w leczeniu cukrzycy wciąż pozostaje nie tak duży, jak by to wynikało z aktualnych zaleceń.

Obiecującym sygnałem, jest fakt że analiza wieloczynnikowa wykazała, że młodszy pacjenci (poniżej 65. roku życia) z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowali się większą redukcją masy ciała, co może odzwierciedlać bardziej intensywne podejście terapeutyczne oraz lepszą adherencję do zaleceń dotyczących stylu życia w tej grupie.

Dyskusja i Wnioski.

W dyskusji w rozprawie w prawidłowy sposób opisano najważniejsze wyniki.

Ostatecznie zdefiniowano 4 wnioski, które bardzo dobrze korespondują z celami pracy. Warty podkreślenia jest fakt, że stawiane są w pracy nowe tezy i kierunki dalszych badań.

Piśmiennictwo zostało wybrane w prawidłowy sposób z aktualnymi pozycjami. Układ pracy doktorskiej jest typowy. Składa się ona ze 111 stron, zawiera 139 pozycji piśmiennictwa. Tabele i Ryciny pokazane są w prawidłowy sposób, z dokładnym opisem. Edycja tekstu jest idealna, praca napisana z bardzo dużą starannością.

Ograniczenia pracy.

Populacja badana, to w większości osoby młode, do 65 roku życia. Na pewno warto by było istotnie zwiększyć dla analiz, biorąc pod uwagę chorobę podstawową – cukrzycę, populację pacjentów >65 roku życia.

Uważam, że przedstawiona mi do recenzji praca całkowicie spełnia warunki ustawowe stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych, a zarazem wnioskuję o wyróżnienie pracy, z uwagi na jej praktyczny wymiar oraz nowatorskie podejście do analizy problemu. Stawiam zatem wniosek do Rady Naukowej Instytutu Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach o dopuszczenie lek Agnieszki Tuszyńskiej-Chyży do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab.med. Michał Chudzik prof. CMKP

