



Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska – Stankiewicz

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego



RPW/5558/2023  
Data: 2023-07-14  
UMB

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

LEK. RAFAŁ MACIULEWSKI

### „Parametry biochemiczne, hormonalne i immunologiczne u osób z nowo rozpoznaną cukrzycą”

Cukrzyca jest przewlekłym schorzeniem będącym następstwem zaburzeń metabolizmu węglowodanów, polegającym na gromadzeniu się glukozy we krwi, zamiast jej składowania lub wykorzystywania jako źródła energii.

Termin cukrzyca obejmuje wiele różnych chorób, których wspólną cechą jest hiperglikemia wynikająca z upośledzonego wydzielania insuliny, niewłaściwego jej działania lub ze współistnienia obydwu tych zaburzeń. Efektem przewlekłej hiperglikemii są zmiany o typie mikro- i makroangiopatii, prowadzące do uszkodzenia wielu narządów, zwłaszcza oczu, nerek, naczyń krwionośnych, serca i układu nerwowego. Dłużej trwająca cukrzyca może powodować wiele powikłań narządowych.

W 2013 r. liczbę chorych na cukrzycę na świecie oceniano na 382 mln., a w Europie na ok. 56 mln. W 2035 r. ma ona wzrosnąć do 592 mln., a w Europie wzrośnie do ok. 69 mln. Częstość występowania cukrzycy w europejskiej populacji osób w wieku 20–79 lat oceniona została na 8,5%. Istotnie częściej chorują na cukrzycę mieszkańcy tych krajów i regionów, w których powszechniej występują otyłość i nadwaga. W Polsce obecnie liczba chorych na cukrzycę wynosi ponad 3 mln. Częstość rozpoznania narasta z wiekiem, zwłaszcza po 40. r.ż. W grupie wiekowej >60. r.ż. cukrzyca może być obecna nawet u 25% osób.

Obowiązujący podział cukrzycy obejmuje cztery duże grupy schorzeń: cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, inne typy cukrzycy i cukrzycę ciężarnych. Cukrzyca typu 1 jest spowodowana brakiem insuliny, powstającym na skutek uszkodzenia komórek beta wysp Langerhansa trzustki. Komórki te jako jedyne wytwarzają insulinę. Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą postacią choroby. U osób dotkniętych tą chorobą zaburzone jest zarówno wydzielanie, jak i działanie insuliny. Dominującą rolę odgrywa jednak zawsze jedna z tych nieprawidłowości. Chorzy są z reguły mało

wrażliwi na działanie insuliny, co określa się mianem tzw. insulinooporności wywołanej otyłością, a w szczególności nadmiarem tkanki tłuszczowej w okolicy brzucha. Cukrzyca ciężarnych jest przejściowym zaburzeniem, rozpoznawanym na podstawie podwyższonego stężenia glukozy we krwi, któremu może towarzyszyć obecność glukozy w moczu. Choroba pojawia się u zdrowych dotąd kobiet, głównie w III trymestrze i ustępuje po zakończeniu ciąży. Stanowi ona jednak zagrożenie dla płodu i matki. U 30-50% kobiet, u których stwierdzono cukrzycę ciężarnych, w najbliższych 15 latach rozwinęła się cukrzyca typu 2.

W świetle tych wstępnych rozważań, należy podkreślić celowość wybranego tematu przedstawionej do oceny pracy na stopień doktora nauk medycznych przez lek. Rafała Maciulewskiego pod kierunkiem prof. dr hab. Małgorzaty Szelachowskiej. Głównymi celami naukowymi dysertacji było uzyskanie odpowiedzi na cztery trafnie postawione pytania.

- Czy u dorosłych osób z nowo rozpoznaną cukrzycą należy oznaczać stężenie peptydu C na czczo ?
- Czy test z glukagonem jest konieczny do różnicowania cukrzycy o podłożu autoimmunologicznym i cukrzycy typu 2 ?
- Czy można określić punkt odcięcia stężenia peptydu C w teście z glukagonem w celu rozpoznania cukrzycy typu 1 z wyszczególnieniem cukrzycy LADA i cukrzycy typu 2?
- Jak zmienia się rezerwa wydzielnicza komórek beta trzustki średnio po 7 latach leczenia cukrzycy typu 2 ?

Badanie miało charakter prospektywny, kliniczno-kontrolny, a ich wyniki potwierdzają przydatność oznaczania stężenia peptydu C na czczo u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą. W badaniu w latach 2010-2022r. wzięło udział 398 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą, po wykluczeniu 5 pacjentów ze względu na rozpoznanie innych typów cukrzycy w badaniu pozostało 104 chorych z CT1, w tym 23 pacjentów z LADA oraz 289 pacjentów z CT2. Wszyscy pacjenci z nowo rozpoznaną cukrzycą mieli wykonany test z glukagonem w celu określenia rezerwy wydzielniczej komórek beta trzustki. W drugim etapie badań po średnio 7 latach od rozpoznania udział wzięło 30 pacjentów z CT1 (w tym 9 pacjentów z cukrzycą typu LADA) i 59 z CT2. U pacjentów z klasyczną CT1 nie wykonywano ponownie testu z glukagonem.

Analiza statystyczna wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między obiema krzywymi ( $p=0,37$ ). Pacjenci z CT2 średnio po 7 latach leczenia mieli istotnie wyższe stężenie peptydu C 6 minut po glukagonie (5,46 ng/dl vs 4,37 ng/dl,  $p=0,027$ ) oraz większe pole pod krzywą testu z glukagonem (25,2 vs 20,2,  $p=0,029$ ) w porównaniu do badania przy rozpoznaniu cukrzycy.

Z przeprowadzonych badań sformułowano następujące wnioski:

1. Oznaczenie stężenia peptydu C na czczo powinno być rutynowym badaniem u każdego pacjenta z nowo rozpoznaną cukrzycą, ponieważ pozwala na wstępne różnicowanie pacjentów z CT1 i CT2.

2. Test z glukagonem nie jest niezbędny u każdego pacjenta z nowo rozpoznaną cukrzycą, gdyż znacząco nie wpływa na rozpoznanie poszczególnych typów cukrzycy.

3. Na podstawie wyznaczonego punktu odcięcia stężenia peptydu C na czczo wynoszącego 1,65 ng/ml (0,55 mmol/l) z czułością i specyficznością wynoszącą odpowiednio 85% i 79% można różnicować pacjentów chorych na CT1 i CT2.

4. Średnio po 7 latach leczenia pacjentów z CT2 poprawia się rezerwa wydzielnicza komórek beta trzustki, prawdopodobnie z powodu poprawy insulinowrażliwości.

5. Znalezienie markerów służących do wczesnego rozpoznania poszczególnych typów cukrzycy stworzy możliwość włączenia optymalnego modelu terapii w celu normalizacji glikemii.

Odnosząc się do wniosków końcowych należy podkreślić, że zaprezentowane przez doktoranta wnioski stanowią odpowiedź na postawione cele. Wnioski są zwięzłe i sformułowane poprawnie.

Reasumując, przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Rafała Maciulewskiego spełnia wszystkie wymagania ustawowe stawiane pracy doktorskiej i wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Rafała Maciulewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska – Stankiewicz

KIEROWNIK  
Kliniki Endokrynologii, Diabetologii  
i Chorób Wewnętrznych  
prof. dr hab. n. med. Elżbieta Bandurska-Stankiewicz

