

Wiesława Łysiak-Szydłowska
Prof. dr hab. n. med.
Wydział Nauk o Zdrowiu
Powiślańska Szkoła Wyższa – Kwidzyn
Emerytowany kierownik Katedry Żywienia Klinicznego
Wydział Nauk o Zdrowiu – GUMed, Gdańsk

Gdynia, 9. 01. 2018

OCENA

dorobku naukowego **dr n. med. Aliny Sokup** w związku postępowaniem habilitacyjnym

Praca zawodowa. Dr n. med. Alina Sokup ukończyła studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Gdańsku w 1981 roku.

W latach 1981-1988 pracowała w Zakładzie Opieki Zdrowotnej a następnie w Wojskowym Szpitalu Klinicznym w Bydgoszczy. Od 1988 r. podjęła pracę w Zakładzie Endokrynologii i Diabetologii Klinicznej, a od 1989 r. w Katedrze i Klinice Gastroenterologii, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Bydgoszczy, gdzie po uzyskaniu specjalizacji II^o z chorób wewnętrznych pełniła funkcję ordynatora przez 6 lat.

W 1994r. uzyskała specjalizację z diabetologii, a w 1996r. stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy: „ Wpływ redukcji masy ciała na czynność komórek beta trzustki i modyfikację leczenia hipoglikemizującego u otyłych chorych na cukrzycę typu 2”. Promotorem była prof. Alicja Graczykowska-Koczorowska. Obecnie dr Alina Sokup pracuje jako starszy wykładowca w Katedrze Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania Uniwersytetu Medycznego im. Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy.

W trakcie pracy zawodowej Habilitantka ściśle współpracowała z Ośrodkiem Intensywnej Opieki Diabetologiczno-Położniczej prezentując wspólne badania na ogólnopolskich konferencjach naukowych. Dr Alina Sokup brała udział w licznych kursach doskonalących leczenie cukrzycy i jest członkiem ogólnopolskiego i programu leczenia ciężarnych z cukrzycą typu 1 z użyciem osobistych pomp insulinowych. Jako ekspert, jest obecnie zapraszana przez różne towarzystwa naukowe (internistyczne, diabetologiczne, kardiologiczne, hematologiczne) do prowadzenia szkoleń w zakresie opieki diabetologicznej. Była również zaproszona przez Francuskie Towarzystwo Immunologiczne do przedstawienia własnych wyników badań.

Dr Sokup jest członkiem PT Diabetologicznego (PTD), Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD), Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA).

Działalność dydaktyczna. Habilitantka prowadziła zajęcia dydaktyczne z przedmiotu diagnostyka chorób wewnętrznych w postaci wykładów, seminariów i ćwiczeń dla studentów wydziału lekarskiego oraz studentów dietetyki, również w języku angielskim dla obcokrajowców studiujących w Bydgoszczy. Sprawowała opiekę nad nagrodzoną pracą licencyjną na temat nawyków żywieniowych kobiet. Dr Sokup współpracuje ze Stowarzyszeniem Chorych na Cukrzycę – uczestniczy w tworzeniu programu edukacyjnego dla pacjentów słabo widzących i niewidomych.

Dorobek naukowy – dane bibliometryczne. Prace dr Aliny Sokup mają wybitnie monotematyczny charakter ogniskując się wokół cukrzycy. Opublikowanych zostało 14 prac w czasopismach impaktowanych (IF = 25.773; MNiSW p=335.0), 24 prace w czasopismach nie impaktowanych (MNiSW p=112.0), 5 prac poglądowych (MNiSW p=25.0), 2 rozdziały w podręcznikach, 14 prac popularnonaukowych oraz 23 streszczenia zjazdowe. Łączny „impact factor” IF wyniósł 25.773, w punktacji MNiSW 472p, H indeks 4; prace były cytowane 74 razy.

Osiągnięcie naukowe. Dr n. med. Alina Sokup ubiega się o stopień dr habilitowanego na podstawie cyklu 5 prac opublikowanych w latach 2007 – 2014, pod wspólnym tytułem: „**Markery ryzyka oraz uwarunkowania patofizjologiczne chorób sercowo-naczyniowych z uwzględnieniem obciążenia rodzinnego cukrzycą typu 2 u kobiet bez cukrzycy po przebytej cukrzycy ciążowej**”.

W skład cyklu wchodzi następujące prace:

1. Sokup A., Świątkowski M., Dobrzyński W., Szymański W.: Zróznicowanie nasilenia insulinooporności w cukrzycy ciężarnych. Implikacje terapeutyczne. *Gin. Pol.* 2007, 78, 527-531 (MNiSW 5p)
2. Sokup A., Góralczyk B., Góralczyk K., Roś D.: Triglycerides as an early pathophysiological marker of endothelial dysfunction in nondiabetic women with a previous history of gestational diabetes. *Acta Obstr. Gynecol. Scand.* 2012, 91, 182-188 (IF 1.850)
3. Sokup A., Ruszkowska B., Góralczyk B., Szymański M., Grabiec M., Roś D.: Elevation of sE-selectine levels 2-24 months following gestational diabetes is associated with early cardiometabolic risk in non-diabetic women. *Intl. J. Endocrinol.* 2012, 1, 768 (IF 2.518)
4. Sokup A., Ruszkowska-Ciastek B., Walentynowicz-Sadłowska M.: Heterogeneity of cardiovascular risk profile in non-diabetic women 2-24 month post gestational diabetes mellitus. *Gynecol. Endocrinol.* 2014, 30, 350-354 (IF 1.333)

5. Sokup A., Ruszkowska-Ciastek B., Walentynowicz-Sadłacka M., Grabiec M., Rość D.: Gestational diabetes mellitus worsens the profile of cardiometabolic risk markers and decrease indexes of beta-cell function independently of insulin resistance in non-diabetic women with a parental history of type 2 diabetes. *J. Diabetes Res.* 2014, doi:10.1155./2014/743495 (IF 2.164).

(Łącznie punktacja IF = 7.815; MNiSW = 90)

W przedstawionym Autoreferacie Habilitantka nie precyzuje jednego, spójnego celu badań, ani podstaw wyboru publikacji reprezentujących osiągnięcie naukowe, nie dyskutuje również stosowanych metod badawczych. Cele szczegółowe identyfikuje w poszczególnych pracach jako:

Ad 1. „Ocena insulinooporności przy rozpoznawaniu GDM (cukrzycy ciążowej) oraz wybranych parametrów klinicznych a następnie odniesienie uzyskanych wyników do metody leczenia GDM”.

Ad 2. „Czy poziom triglicerydów na czczo jest związany z rozwojem zarówno wczesnej dysregulacji glukozy i innych wskaźników ryzyka CV u kobiet z uprzednią historią GDM w okresie 2-24 miesięcy po porodzie w porównaniu do kobiet z prawidłową regulacją glikemii w czasie ciąży”.

Ad 3. „Celem przedstawionych badań jest ocena wybranych parametrów dysfunkcji endotelialnej jak stężenie rozpuszczalnej E-selektyny (sES), rozpuszczalnego naczyniowego czynnika adhezji komórkowej (sVCAM) i rozpuszczalnego czynnika adhezji wewnątrzkomórkowej (sICAM) u kobiet z uprzednią historią pGDM w okresie 2-24 miesięcy po porodzie”.

Ad 4. „Podstawowym celem badań była ocena wybranych parametrów ryzyka CV w okresie 4-6 miesięcy po GDM i zbadanie związku tych parametrów z poziomem sES w populacji kobiet bez cukrzycy”.

Ad 5. „Celem badań była ocena czy poziom markerów ryzyka CV, funkcja beta komórek, stopień insulino oporności różni się u kobiet nie diabetycznych ale z rodzinną historią cukrzycy 2 w porównaniu do nie diabetycznych kobiet, które przeszły GDM, i kobiet grupy kontrolnej bez obciążającego wywiadu GDM lub cukrzycy w rodzinie. Dodatkowo oceniano zależność między wskaźnikami glikemii (poziom na czczo, 2h po obciążeniu i A-1C) i czynnikami ryzyka CV”.

W przedstawionych do oceny pracach ewidentnie brakuje komentarza autorskiego uzasadniającego wybór materiału biologicznego do badań glukozy, jest to bowiem zarówno krew pełna, surowica a także osocze bez podania warunków pobierania materiału do badań. Jak wiadomo

występują znaczące różnice w stężeniu glukozy w materiale biologicznym, zależne również od sposobu pobrania i przechowywania. Rekomendacje ADA (2003) oraz WHO/IDF (2006) zalecają w badaniach diagnostycznych glikemii stosowanie osocza, preparowanego w określonych warunkach z krwi żyłnej. Stosowanie innego materiału, w przypadku takiego labilnego związku jakim jest glukoza, nie zapewnia poprawności procesu analitycznego. Dotyczy to pracy nr 1 (krew pełna i normy dla krwi pełnej), praca 3 (surowica), prace 2, 4 i 5 (osocze, bez podania sposobu uzyskania). Nie wolno również wartości referencyjnych dla plazmy stosować w odniesieniu do surowicy i krwi pełnej.

- W latach 1999/2005 (PTD) cukrzyca ciążowa była definiowana jako różnego stopnia zaburzenia tolerancji glukozy, które po raz pierwszy wystąpiły w okresie ciąży. Uwzględniano, jako osobne grupy, pacjentki z nieprawidłową tolerancją glukozy (G1) i hiperglikemią na czczo i po posiłkowej (G2), jako wymagające innego sposobu terapii.

- „W 2003 roku zespół ekspertów do spraw diagnostyki i terapii cukrzycy zaproponował kryteria diagnostyczne cukrzycy, w tym cukrzycy ciążowej (*Diabetes Care*, 2003, 26, S5-S20). Wynika z nich:

a. *cukrzyca ciążowa odnosi się do cukrzycy zdiagnozowanej pierwszy raz w 3-cim trymestrze ciąży, który nie jest poprzedzony stanem prediabetycznym cukrzycy typu 1 lub typu 2*

b. *kryterium rozpoznawania jest stężenie glukozy na czczo ≥ 7.0 mmol/l lub 2h po obciążeniu 75g glukozy ≥ 11.1 mmol/l albo ten sam > 11.1 mmol/l poziom glikemii przygodnej*

c. *w przypadku poziomów na czczo w zakresie 5.6 – 6.9 mmol/l należy wykonać jedno lub dwuetapowy test obciążenia. W przypadku stosowania 75g glukozy wartości decyzyjne są po 1h > 10 mmol/l i po 2h > 8.5 mmol/l*

Graniczne wyniki glikemii na czczo nie uprawniają do rozpoznania cukrzycy. „

Po 2003 roku pojawiały się kolejne, udoskonalone wersje powyższych zaleceń pod auspicjami ADA, IDF, WHO. Ostatnie w styczniu tego roku.

Habilitantka w przedstawionym cyklu prac nie różnicuje hiperglikemii, wszystkie traktuje jak cukrzycę. Nasuwa się pytanie jak naprawdę dokonywano selekcji i stratyfikację grup pacjentek. I jakimi kryteriami się posługiwano. Czy różnicowano zaburzenia tolerancji glukozy i zaburzenia

glikemii na czczo od cukrzycy? Czy to nie były elementy wpływające na heterogenność cukrzycy w badanych grupach? W pracach 2, 3, 5 cytowane są „Rekomendacje” WHO wyłącznie z 1999r, a w pracach 1 i 4 brak jakichkolwiek odnośników do piśmiennictwa dotyczącego „Rekomendacji” w cukrzycy ciążowej. Można sądzić, że Autorka nie uwzględniała w swoich badaniach aktualnego rozwoju wiedzy i nie stosowała kryteriów, które wówczas aktualnie obowiązywały.

W przedstawionym do oceny cyklu prac występuje szereg błędów wskazujących na istotne niedostatki warsztatu badawczego Habilitantki.

- Praca nr 1. Wyniki: włączenie granicznej wartości „2” do obu grup badanych

Tabela I. Poziom glikemii po 2 godz w teście obciążenia 75g glukozy wzrasta do ponad 150 mmoli/l we wszystkich grupach badanych i jest to wzrost prawie 30-krotny w stosunku do wartości glikemii na czczo (wartość ta odpowiada ok. 2700mg/dl) i chyba nie występujący u osób żywych. Prawdopodobny błąd w mianie? A glikemia jest przecież wykorzystana do obliczenia wskaźnika HOMA-IR, badania korelacji, znamienności różnic itd. A jak to się ma w przypadku terapii?

Tabela III. Wartości „r” < 0.2 wskazują na brak korelacji między badanymi parametrami. Wartości „r” muszą być zawarte w granicach od -1 do +1. Występujące w Tabeli wartości $r=2.79$ i $r=3.10$ są nieprawdopodobne. Zakres możliwych wartości „r” dotyczy testu Pearsona jak i testu Spearmana. Poza tym korelacja nie świadczy o związku przyczynowo-skutkowym między badanymi parametrami. Dlatego nie można mówić o niezależnym związku („independently associated”) badanych parametrów – od czego niezależnym. Pojęcie to nie jest przez Autorkę wyjaśnione w żadnej pracy cyklu.

- Praca 2. Czy ta praca była recenzowana? Wpłynęła 20 września 2011 roku a zaakceptowana do druku została następnego dnia 21 września 2011 roku.

Materiał i Metody. Poziom glukozy > 5.6 mmol/l nie jest już kryterium diagnostycznym GDM w tym czasie, tylko jako zaburzenie glikemii na czczo (IFG). Brak opisu pobierania krwi, jaki antykoagulant, jaki inhibitor glikolizy był stosowany?

W opisie wyników wartości „r” < 0.4 wskazują na niską korelację (ta uwaga dotyczy wszystkich prac). Czy wyniki przedstawione w Tabeli 2 usprawiedliwiają rozpoznanie zaburzeń metaboli-

zmu glukozy? Najwyższy poziom glikemii 2 godz po obciążeniu wynosił 7.77 mmol/l (patrz Rekomendacje 2003).

- **Praca 3.** Brak piśmiennictwa zawierającego polską modyfikację kryteriów rozpoznania cukrzycy ciężarnych. Jakie były podstawy modyfikacji w stosunku do wartości przyjętych przez WHO czy ADA?

Tabela 1. Poziom TG w grupie pGDM równy 12.83 mmol/l może występować u pacjentki z ciężką hipertriglicydemią . Pacjentka taka powinna być wyłączona z badania. Ale brak przy tym odpowiednio wysokiego wyniku dla TG/HDL, który by korelował z tymi danymi sugeruje błąd redakcyjny.

Tabela 2. TG: średni poziom w grupie pGDM-P 1.21 mmol/l, w grupie pGDM - 79.00 mmol/l i w grupie p-NGT 74.50 mmol/l. Absolutny brak korelacji z danymi w Tabeli 1!!! Czy te wyniki TG są prawdopodobne w badanych populacjach czy błąd w mianie?

- **Praca 4.** Str. 351: opis zależności znajdujących się w Tabeli 2: „p” nie może przyjmować wartości ujemnych jak napisano $p = -0.12$ i $p = -0.045$.

Str. 352: Dyskusja. Pierwsze zdanie Dyskusji nie znajduje odzwierciedlenia w przeprowadzonych badaniach. Nie ma opisu ani wyników oznaczania tkanki tłuszczowej u badanych pacjentek.

-**Praca 5.** Publikacja z 2014 r powinna opierać się na aktualnych kryteriach diagnostycznych.

Opis Tabeli 1(dół). Brak wyjaśnienia na czym polegało dopasowanie czy standaryzacja wyników jako „adjusted for BMI, adjusted for postchallenge 2h glucose”.

W badanym cyklu prac zastanawiający jest brak oznaczenia zawartości tkanki tłuszczowej i jej rozmieszczenia jako jednego z ważniejszych czynników ryzyka CV. Tym bardziej, że okres ciąży jak i laktacji może wiązać się ze znacznymi zmianami w tym zakresie a także z uwagi na aktywność endokrynną tkanki tłuszczowej. Wartość BMI oznacza tylko i wyłącznie stosunek masy ciała do kwadratu wzrostu. Przy tej samej wartości BMI zawartość tkanki tłuszczowej może być bardzo różna, porównaj np.: Pudzianowski i Mann.

W świetle powyższych niedostatków metodycznych nie wydała mi się celowa ocena prowadzonych dyskusji. Po pierwsze większość stwierdzeń ma charakter ogólnikowy a po drugie fałszywe przesłanki nie mogą prowadzić do poprawnych wniosków.

Uwagi ogólne.

Okres pisania „Autoreferatu” czy monografii jest szczególnym momentem w życiu zawodowym pracownika nauki ubiegającego się o stopień doktora habilitowanego, owocującego uzyskaniem samodzielności. Z jednej strony dokonuje się syntezy dotychczasowych osiągnięć, podejmuje krytyczną ocenę stosowanych metod badawczych w realizacji zakładanych celów a także ocenia refleksyjnie własną efektywność badawczą.

W swoim „Autoreferacie” dr Sokup nie przedstawia logicznego związku prowadzonych badań z aktualnym stanem wiedzy ani nie precyzuje ich wspólnej, wiodącej idei. Opisane cele badań są ogólnikowe a prace prezentowane w postaci krótkich streszczeń bez wspólnej myśli przewodniej integrującej tematykę badań, bez strategii rozwiązywania problemów badawczych.

Wnioski końcowe

Z formalnego punktu widzenia dr n. med. Alina Sokup spełnia kryteria wymagane do uzyskania stopnia doktora habilitowanego zgodnie z DZ. U. 196 po. 1165 z dn 1.09.2011 oraz uchwałą Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dn. 27.02. 2012 bowiem Jej dorobek oceniany na podstawie dostępnej analizy bibliometrycznej obejmuje 67 pozycji o łącznym IF 25.773 punktów a w punktacji MNiSW 483.0 punktów.

Analiza przedstawionych prac wskazuje jednak na liczne niedociągnięcia w postaci:

- niejednoznaczne kryteria włączenia i wyłączenia pacjentek do grup badawczych
- różne materiały biologiczne traktowane jako identyczne
- brak rzetelności i skrupulatności w analizie wyników badań
- nie korzystanie z aktualnego piśmiennictwa
- brak syntetycznego spojrzenia na badane procesy.

Ze względu na niską wartość naukową dorobku wnioskuję do wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku o niedopuszczenie dr n. med. Aliny Sokup do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.