UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

Recenzja pracy doktorskiej lekarz Katarzyny Maliszewskiej na temat „Poszukiwanie czynników związanych z rozwojem cukrzycy typu 2 u pacjentów z nadwagą i otyłością w 5 letniej obserwacji prospektywnej"

Lekarz Katarzyna Maliszewska urodzona 9 września 1982 roku jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Białymstoku. Po uzyskaniu w 2007 roku dyplomu lekarza odbyła staż podyplomowy w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym w Białymstoku, a następnie podjęła pracę w Klinice Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, w latach 2007-2013 jako rezydent, a następnie do chwili obecnej jako asystent.

Doskonalenie zawodowe:

2006/2007 rok – semestr zimowy roku akademickiego na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu w Porto, Portugalia w ramach programu Sokrates-Erasmus

2015 rok – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie chorób wewnętrznych

2019 rok – uzyskanie tytułu specjalisty w dziedzinie endokrynologii

Ponadto Doktorantka ukończyła szkołę pompową Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Członkostwo w towarzystwach naukowych:

- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

Działalność naukowa:

Doktorantka jest wykonawcą projektów statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku dotyczących behawioralnych antropometrycznych i genetycznych przyczyn rozwoju cukrzycy typu 2 oraz kierownikiem i wykonawcą projektów statutowych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku dotyczących brunatnej tkanki tłuszczowej

WYDZIAŁ LEKARSKI/COLLEGIUM MEDICUM/ KATEDRA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
UNIWERSYTET WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE
ul. Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn
tel. 89 538 63 67 bandurska.endo@gmail.com
https://wl.uwm.edu.pl/kcw

Analiza bibliometryczna:

Dorobek naukowy Doktorantki obejmuje 9 publikacji o współczynniku Impact Factor = 23,816 i MNiSW = 556 pkt., w tym pierwszego autorstwa 1 praca oryginalna o współczynniku IF = 4,171, MNiSW = 140 pkt. i praca poglądowa o współczynniku IF = 2,882, MNiSW = 70 pkt. oraz 10 doniesień zjazdowych.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska stanowi podsumowanie zainteresowań lekarz Katarzyny Maliszewskiej dotyczących cukrzycy, głównie typu 2, której epidemiczny wzrost zachorowalności w XXI wieku nakazuje naukowcom aktywnie poszukiwać nowych dotychczas jeszcze nieznanych czynników ryzyka jej rozwoju. Od lat bezspornym w rozwoju DM2 jest udział czynników środowiskowych, a w szczególności nadwagi i otyłości. Obecnie opublikowano wiele prac naukowych potwierdzających związki pomiędzy dystrybucją tkanki tłuszczowej i zawartością masy mięśniowej, a rozwojem insulinooporności i w ślad za tym zaburzeń metabolizmu węglowodanów.

Zgodnie z możliwością jaką daje Ustawa rozprawa doktorska lekarz Katarzyny Maliszewskiej powstała na podstawie cyklu dwóch publikacji:

- Pracy oryginalnej pt.: „The role of muscle decline in type 2 diabetes development: A 5-year prospective observational cohort study" która została opublikowana w Nutrients (IF 4,171; 140 pkt. MNiSW)
- oraz pracy poglądowej pt.: "The interplay between muscle mass decline, obesity and type 2 diabetes" zamieszczonej w Polish Archives of Internal Medicine (IF 2,882, 70 pkt. MNiSW).

Punktacja za obie prace łącznie wynosi 7,053 Impact Factor i 210 pkt. MNiSW.

Praca oryginalna dotyczy poszukiwań nowych mechanizmów prowadzących do rozwoju cukrzycy typu 2 i stanów przedcukrzycowych wśród pacjentów z nawagą i otyłością. Celem pracy byłą ocena wpływu procentowej zmiany potencjalnych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 (m.in.. masy mięśniowej, tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej, obwodu talii i bioder, HOMA-IR) u osób dorosłych z nadwagą i otyłością w okresie 5 letniej obserwacji prospektywnej na ryzyko wystąpienia DM2 i stanów przedcukrzycowych wśród pacjentów z grup ryzyka.

Do badania zostało rekrutowanych 1160 osób (średni wiek 44 lat, 70% włączonych osób miało nadwagę lub otyłość). Na kolejną wizytę po 5 latach zgłosiło się do wykonania

aktualnej analizy 219 osób, spośród których zostały wyodrębnione następujące grupy pacjentów:

- Osoby z nadwagą i otyłością u których nie stwierdzono zaburzeń metabolizmu węglowodanów trakcie trwania badania (N= 93)
- Osoby z nadwagą/otyłością, u których rozwinął się stan przedcukrzycowy (IFG nieprawidłowa glikemia na czczo, IGT nieprawidłowa tolerancja glukozy) (N = 97)
- Osoby otyłe/z nadwagą u których zdiagnozowano DMt2 w trakcie trwania badania (N =16).

Na pierwszej wizycie z ochotnikami zostały zebrane wywiady dotyczące stanu zdrowia oraz wykonano pomiary antropometryczne (masa ciała, wzrost, obwód talii i bioder) oraz analiza składu ciała (metodą bioimpedancji elektrycznej, system InBody 220 oraz Maltron Int.).

Przed włączeniem do badania, na podstawie doustnego testu obciążenia 75g glukozy (OGTT), oceniono występowanie zaburzeń metabolizmu węglowodanów. Po 5 latach od pierwszej wizyty wykonano kontrolne pomiary antropometryczne oraz analizę składu ciała, a także wykonano OGTT. Na podstawie stężenia insuliny na czczo obliczano wskaźnik insulinooporności HOMA-IR.

Celem pracy była ocena dynamiki zmian badanych czynników ryzyka rozwoju DM2 miedzy pierwszą a kontrolną wizytą po 5 latach u ochotników z nadwagą i otyłością na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 i stanów przedcukrzycowych w porównaniu do ochotników z nadwagą i otyłością, u których nie wystąpiły zaburzenia metabolizmu węglowodanów w okresie 5 letniej obserwacji.

W prezentowanym badaniu wykazano, że podczas 5-letniej obserwacji prospektywnej, DM2 zdiagnozowano u 7,4% ochotników (N=16), nieprawidłową glikemię na czczo u 37,7% (N=78), nieprawidłową tolerancję glukozy 9,3% (N=88).

Najsilniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 był wiek ochotników ($p < 0.01$).

Uzyskane wyniki wskazały także, że w trakcie 5-letniej obserwacji procentowa redukcja masy mięśniowej (OR = 0.84, p =0.02), niezależnie od zmiany HOMA-IR (OR = 1.01, $p < 0.01$) jest istotnym czynnikiem ryzyka DM2.

W badanej grupie zaobserwowano, że zmiana obwodu talii oraz bioder wykazywała istotnie statyczną zależność z wystąpieniem nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG) (OR = 1.06, $p < 0.01$; OR = 1.05, p = 0.03). Natomiast wystąpienie nieprawidłowej tolerancji

glukozy (IGT) na drugiej wizycie była związane z ze zmianą obwodu bioder (OR = 1.09, p = 0.04) i procentowym wzrostem ilości tkanki tłuszczowej trzewnej (OR = 1.03, p = 0.01) i wskaźnika VAT/SAT (OR 1.02, p = 0.02) oraz spadkiem procentowej zawartości tkanki tłuszczowej podskórnej (OR = 0.92, p = 0.01).

Natomiast wystąpienie IGF było związane ze zwiększeniem obwodu talii i bioder, a wzrost obwodu bioder i zawartości tkanki trzewnej wiązało się z wystąpieniem IGT.
Zmiany procentowej zawartości masy mięśniowej, tkanki tłuszczowej (trzewnej i podskórnej), obwodu talii i bioder oraz HOMA-IR zostały wybrane jako potencjalne czynniki ryzyka rozwoju DM2. Stwierdzono, że procentowa redukcja masy mięśniowej w okresie 5 letniej obserwacji niezależnie od HOMA-IR jest istotnym czynnikiem rozwoju DM2. Przeprowadzona analiza wykazała, że zbiór cech takich jak zmiany HOMA-IR i masy mięśniowej zapewniły najlepszą zdolność predykcyjną wynoszącą 92% w rozwoju DM2. Wnioski płynące z pracy sugerują, że spadek masy mięśniowej może prowadzić do zaburzeń metabolizmu glukozy. Uzasadnione byłoby określenie roli wysiłku fizycznego i związanego z nim przyrostu masy mięśniowej na ryzyko wystąpienia DM2.

Praca poglądowa pt.: "The interplay between muscle mass decline, obesity and type 2 diabetes" dotyczy nowego zagadnienia jakim jest otyłość sarkopeniczna. W publikacji została zawarta definicja otyłości sarkopenicznej, omówione zostały patomechanizmy prowadzące do jej rozwoju, następstwa i powikłania otyłości sarkopenicznej oraz metody jej zapobiegania i leczenia. Praca poglądowa powstała na podstawie 100 artykułów opublikowanych ostatnich latach.

Autorzy publikacji podkreślają, że diagnozowanie otyłości sarkopenicznej opiera się na spełnieniu kryterium otyłości zgodnie ze wskaźnikiem masy ciała (BMI >30kg/m^2) oraz definicji sarkopenii. Ponieważ w badaniach epidemiologicznych częstość występowania otyłości sarkopenicznej waha się od 4% do 94% to szeroki zakres występowania tego zjawiska powoduje, że brak jest jednolitej jej definicji. Najbardziej znana definicja sarkopenii jest zawarta w europejskim konsensusie stworzonym przez The European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) w 2019r. Zgodnie z wytycznymi EWGSOP2 sarkopenię możemy rozpoznać w momencie stwierdzenia ilościowego i jakościowego spadku masy mięśniowej wraz z osłabieniem siły mięśniowej. Parametr siły mięśniowej jest niezbędnym i najważniejszym kryterium w definicji sarkopenii, gdyż bardziej precyzyjnie koreluje ze spadkiem sprawności fizycznej niż masa mięśniowa. Zgodnie z europejskimi

wytycznymi, w celu określenia siły mięśniowej wskazane jest wykonanie testu siły chwytu (grip strength test) oraz testu wstawania z krzesła (chair stand test).
Złotym standardem służącym do oceny masy mięśniowej są tomografia komputerowa i/lub rezonans magnetyczny, natomiast z uwagi na ograniczony dostęp do badań obrazowych i wysokie koszty, tylko rekomendowane są użycie DXA i metody bioimpendacji elektrycznej.

Patomechanizm rozwoju otyłości sarkopenicznej jest wieloczynnikowy. Indukowane niewłaściwym odżywianiem i siedzącym trybem życia mechanizmy patogenetyczne obejmują: przewlekły stan zapalny towarzyszący insulinooporności oraz spadek masy mięśniowej postępujący wraz z wiekiem.

Tkanka tłuszczowa poza wydzielaniem czynników prozapalnych jest źródłem wielu adiponekin – m.in.: leptyny i adiponektyny regulujących masę i funkcję mięśni. Stopniowy zanik adiponektyny, obserwowany wraz z wiekiem i wzrostem ilości tkanki tłuszczowej negatywnie przekłada się na ilość i jakość masy mięśniowej. Dodatkowo proces sarkopenii jest pogłębiany przez leptynę, która poprzez pobudzenie monocytów prowadzi do wzrostu czynników prozapalnych TNF-alfa, IL-6. Leptyna w mięśniach szkieletowych wywiera efekt anaboliczny poprzez IGF-1. Jednakże wydzielana w nadmiarze TNF-alfa i IL-6 upośledzają korzystne działanie insulinowego czynnika wzrostowego -1, pogłębiając proces redukcji masy mięśniowej.

Sama tkanka mięśniowa jest źródłem innych czynników – miostatyny i irisiny, które warunkują jej rozwój i prawidłową funkcję mięśni. Ektopowe gromadzenie lipidów w mięśniach szkieletowych oraz uogólniony przewlekły stan zapalny towarzyszący otyłości zaburza równowagę w sekrecji tych białek stanowiąc jeden z wielu mechanizmów prowadzących do rozwoju otyłości sarkopenicznej.

W otyłości sarkopenicznej częściej dochodzi do rozwoju zespołu metabolicznego oraz zaburzeń metabolizmu węglowodanów, niż w samej otyłości czy sarkopenii. Ponadto słabe mięśnie i nadmiar tkanki tłuszczowej prowadzą do ograniczenia funkcji motorycznych, zwiększają ryzyko upadków, złamań i incydentów sercowo- naczyniowych.

Zdaniem Recenzenta obie prace zarówno oryginalna jak i poglądowa dotyczą bardzo nowego, a zatem i bardzo atrakcyjnego problemu naukowego mającego przełożenie na praktykę kliniczną. Przed Doktorantką otwierają się szerokie perspektywy badawcze dotyczące zarówno problemu otyłości sarkopenicznej jak i działań interwencyjnych takich jak różne rodzaje wysiłku fizycznego a także leczenia żywieniowego.

W posumowaniu pragnę podkreślić niezwykłą pracowitość Doktorantki w prowadzeniu prospektywnych 5 letnich badań na dużej grupie osób, bardzo merytoryczne podejście do tematu badawczego i nowatorskie rozwiązanie problemu naukowego. W świetle przedstawionego dorobku naukowego jak i rozwoju zawodowego stwierdzam, że Doktorantka w pełni spełnia wymogi ustawy o stopniach naukowych i wnioskuję do Rady Naukowej Wydziału z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani Katarzyny Maliszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę innowacyjność prowadzonych badań proponuję wyróżnienie ocenianej pracy.

2.04.2020

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