

# Praca Dyplomowa Magisterska

Bartosz Szumigaj  
198356

## Wykorzystanie zaawansowanych metod statystycznych w badaniach epidemiologicznych cukrzycy

Use of advanced statistical methods  
in diabetes epidemiological studies

Praca dyplomowa na kierunku:  
Biologia

Praca wykonana pod kierunkiem  
dr hab. Marcin Studnicki prof. SGGW  
Instytut Rolnictwa, Katedra Biometrii

Warszawa, rok 2023



SZKOŁA GŁÓWNA  
GOSPODARSTWA  
WIEJSKIEGO

Wydział Biologii  
i Biotechnologii



*Składam serdeczne podziękowania  
mojemu promotorowi,  
dr hab. Marcinowi Studnickiemu,  
za życzliwe podejście  
oraz cenną pomoc  
w pisaniu pracy*



### **Oświadczenie promotora pracy**

Oświadczam, że niniejsza praca została przygotowana pod moim kierunkiem i stwierdzam, że spełnia warunki do przedstawienia tej pracy w postępowaniu o nadanie tytułu zawodowego.

Data..... Podpis promotora .....

### **Oświadczenie autora pracy**

Świadom odpowiedzialności prawnej, w tym odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia, oświadczam, że niniejsza praca dyplomowa została napisana przeze mnie samodzielnie i nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami prawa, w szczególności ustawą z dnia 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych (Dz.U. 2019 poz. 1231 z późn. zm.).

Oświadczam, że przedstawiona praca nie była wcześniej podstawą żadnej procedury związanej z nadaniem dyplomu lub uzyskaniem tytułu zawodowego.

Oświadczam, że niniejsza wersja pracy jest identyczna z załączoną wersją elektroniczną. Przyjmuję do wiadomości, że praca dyplomowa poddana zostanie procedurze antyplagiatowej.

Data..... Podpis autora pracy .....



## **Streszczenie**

### **Tytuł: Wykorzystanie zaawansowanych metod statystycznych w badaniach epidemiologicznych cukrzycy**

Cukrzyca, stanowiąca grupę chorób metabolicznych o wielorakiej etiologii, wykazuje od dekad zatrważający, globalny trend wzrostowy częstości występowania. Potrzeba opracowania skutecznych i bezpiecznych form leczenia oraz szczegółowego zrozumienia przyczyn rozwoju najpowszechniejszych typów cukrzycy, jest na obecną chwilę kluczowym kierunkiem badań. Przegląd systematyczny literatury wraz z przeprowadzeniem meta-analizy sieciowej umożliwił porównanie szerokiego zakresu form immunoterapii ukierunkowanych na leczenie cukrzycy typu I. Wykorzystanie algorytmu CART oraz klasy modeli o opóźnieniach rozłożonych, zapewniło wgląd w efekty oraz strukturę powiązań czynników socjoekonomicznych i fizjologicznych, przyczyniających się do szerzenia w populacji cukrzycy, w szczególności typu II.

Słowa kluczowe: cukrzyca, meta-analiza sieciowa, modele klasyfikacyjne, modele regresyjne

## **Summary**

### **Title: Use of advanced statistical methods in diabetes epidemiological studies**

Diabetes, which is a group of metabolic diseases with multiple etiologies, has shown an alarming global upward trend in incidence for decades. The need to develop effective and safe forms of treatment, as well as a detailed understanding of the causes of the development of the most common types of diabetes, is a crucial research focus at this time. A systematic review of the literature, along with the conduct of a network meta-analysis, made it possible to compare a wide range of forms of targeted immunotherapy for the treatment of type I diabetes. The use of the CART algorithm and a class of distributed lag models provided insight into the effects and linkage structure of socioeconomic and physiological factors contributing to the spread of diabetes, particularly type II, in the population.

Keywords: diabetes, network meta-analysis, classification models, regression models





# Spis treści

<b>1. Wstęp.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Przegląd literatury .....</b>	<b>13</b>
2.1. Cukrzyca .....	13
2.1.1. Cukrzyca typu I.....	15
2.1.2. Cukrzyca typu II .....	16
2.2. Meta-analiza.....	17
2.3. CART .....	25
2.4. DLM.....	27
<b>3. Cel i zakres pracy .....</b>	<b>29</b>
<b>4. Metodologia .....</b>	<b>30</b>
4.1. Meta-analiza sieciowa.....	30
4.2. CART .....	30
4.3. DLM.....	31
<b>5. Wyniki.....</b>	<b>33</b>
5.1. Meta-analiza sieciowa.....	33
5.2. CART .....	39
5.3. DLM.....	40
<b>6. Dyskusja.....</b>	<b>43</b>
<b>7. Wnioski .....</b>	<b>49</b>
<b>8. Spis literatury .....</b>	<b>50</b>



# 1. Wstęp

Cukrzyca jest jedną z najbardziej znanych chorób populacyjnych, która jest bezpośrednią przyczyną zatrważającej liczby zgonów na świecie, doprowadzającą również pośrednio do rozwoju wielu innych poważnych, śmiertelnych schorzeń. Światowa liczba osób chorych na cukrzycę wykazuje trend wzrostowy od dziesięcioleci, a jego ekstrapolacje, dokonywane przez ekspertów z zakresu epidemiologii, wskazują tylko na możliwe pogorszenie się tego stanu w najbliższych latach. Epidemiologia cukrzycy stanowi więc ważny obszar badań naukowych, które pozwolą zdeterminować czynniki przyczyniające się do kontynuacji tego trendu oraz umożliwią zniwelowanie ich. Również badania kliniczne ukierunkowane na opracowanie innowacyjnych metod leczenia konkretnych typów cukrzycy, będących bardziej problematycznymi ze względu na braku indywidualnego wpływu na przebieg choroby, stanowią istotny i wymagany na chwilę obecną obszar działań.

Praca przedstawia ogólne statystyki dotyczące epidemiologii cukrzycy oraz charakterystykę tej choroby z uwzględnieniem najpowszechniejszych jej typów. Omówione są również wszystkie metody statystyczne wykorzystywane w przeprowadzonych analizach (meta-analiza sieciowa, drzewa decyzyjne, modele rozłożonego opóźnienia).

Przedmiotem badań są publicznie dostępne dane dotyczące cukrzycy typu I oraz II, pochodzące z badań klinicznych, kwestionariuszy oraz oficjalnych stron rządowych. Dane z badań klinicznych wykorzystano do przeprowadzenia meta-analizy sieciowej, w celu porównania alternatywnych metod immunoterapii testowanych do leczenia cukrzycy typu I oraz weryfikacji obecnego stanu postępu w leczeniu cukrzycy typu I przy wykorzystaniu immunoterapii jako niekonwencjonalnej, perspektywistycznej metody. Danymi z kwestionariuszy przeprowadzonych na osobach zdrowych oraz chorych na cukrzycę typu II, uwzględniających charakterystykę ich cech fizjologicznych, posłużono się w celu identyfikacji cech fizjologicznych sprzyjających występowaniu cukrzycy typu II. Dane epidemiologiczne oraz socjoekonomiczne, uzyskane z oficjalnych stron rządowych USA, dotyczą zmian częstości występowania cukrzycy typu II oraz średniego rocznego dochodu osobistego rozporządzalnego na osobę w USA, na przestrzeni ostatnich dwóch dekad. Utworzony na ich podstawie model przedstawia zależność między zmianą sytuacji ekonomicznej w populacji, a

częstością występowania cukrzycy typu II, z uwzględnieniem wielkości tego efektu oraz jego zmienności przejawiającej się z opóźnieniem czasowym.

## 2. Przegląd literatury

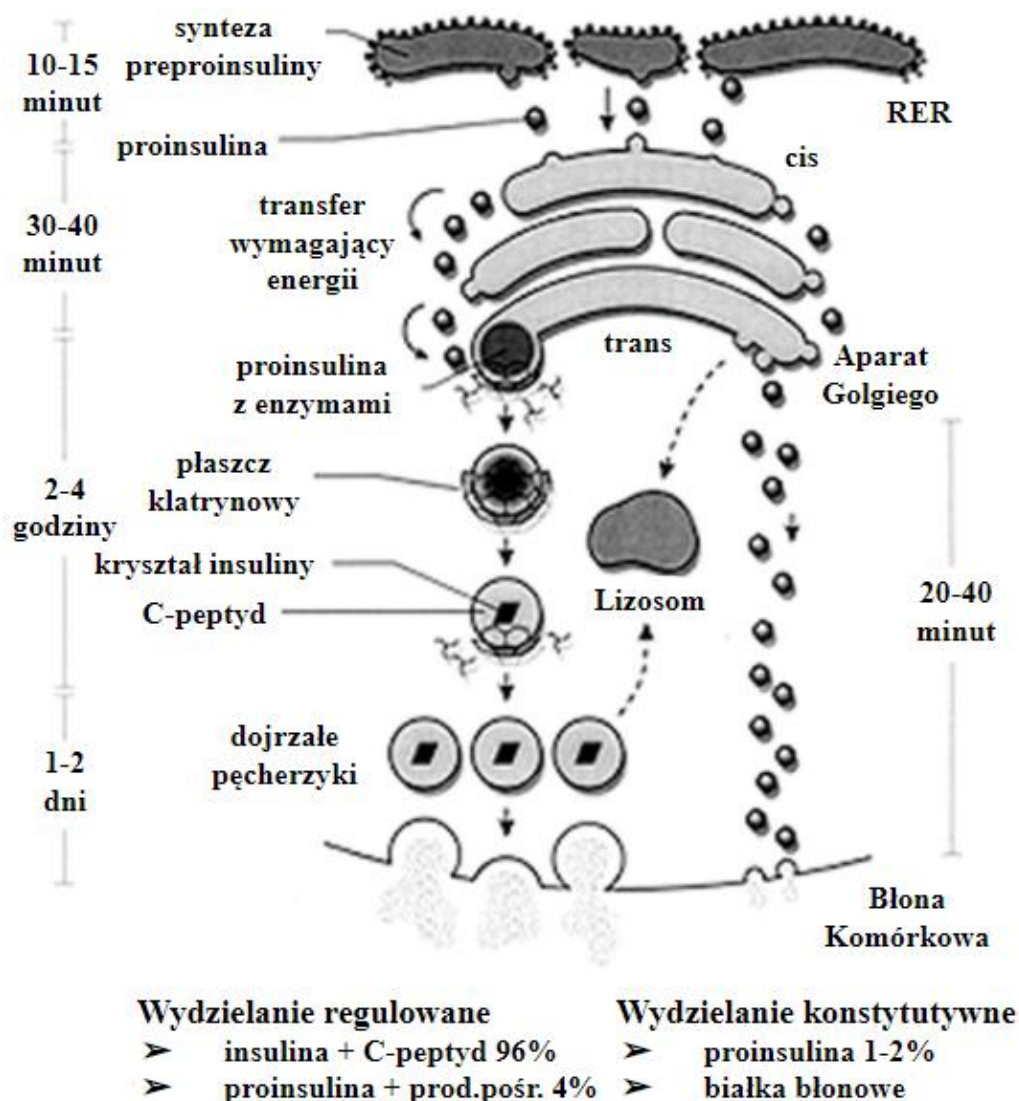
### 2.1. Cukrzyca

Cukrzyca jest heterogenną chorobą metaboliczną. Termin ten obejmuje grupę chorób charakteryzujących się hiperglikemią, polidypsją oraz polifagią, będących skutkiem niezdolności organizmu do produkcji insuliny lub/i odpornością na jej działanie. Jest to jedno z najczęstszych zaburzeń metabolicznych, szerzących się na świecie w zatrważającym tempie. W ciągu zaledwie 34 lat (lata 1980-2014) ogólnoświatowa częstość występowania cukrzycy wśród osób dorosłych wzrosła o prawie 4%, podczas gdy całkowita liczba osób chorych na cukrzycę w tym okresie wzrosła czterokrotnie. Sam trend wzrostowy szerzenia się choroby na świecie, aż do chwili obecnej, nie zanika (Alam i in., 2021). Jest to szczególnie niepokojące, uwzględniając fakt, że cukrzyca jest jedną z wiodących, bezpośrednich przyczyn zgonów na świecie oraz wiąże się również z szerokim zakresem powikłań obejmujących wiele narządów, prowadząc w ten sposób do wtórnych chorób (Deshpande i in., 2008).

Poza rzadziej spotykaną (stanowiącą 1-5% wszystkich przypadków cukrzycy) cukrzycą monogenową, spowodowaną zaburzeniem działania komórek beta-trzustki jako skutek mutacji w pojedynczym genie (Zhang i in., 2021), istnieją trzy główne typy cukrzycy: cukrzyca ciążowa, spowodowana nietolerancją węglowodanów przez kobiety w ciąży, cukrzyca typu I oraz typu II (Suryasa i in., 2021).

Jedną z częściej stosowanych metod wykorzystywanych w praktykach klinicznych w celu diagnozy, klasyfikacji oraz oceny zaawansowania cukrzycy typu I oraz II jest pomiar stężenia C-peptydu we krwi pacjentów. Jest on produktem ubocznym, powstającym na końcowym etapie szlaku biosyntezy insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki, tworzące wysepki Langerhansa. Szlak ten jest typowy dla hormonu peptydowego - po transkrypcji genu insuliny dochodzi do translacji powstałego w ten sposób mRNA z wykorzystaniem rybosomów znajdujących się na retikulum endoplazmatycznym szorstkim (ang. RER - Rough Endoplasmic Reticulum), w wyniku której powstała preproinsulina zawierająca peptyd sygnałowy, A-peptyd, B-peptyd oraz C-peptyd, kierowana jest do wnętrza RER. Dochodzi tam do powstania proinsuliny poprzez odcięcie sekwencji sygnałowej i utworzenie mostków disiarczkowych, po czym

następuje jej transport do aparatu Golgiego. Transportowana jest w pęcherzyku zawierającym enzymy proteolityczne na zewnątrz komórki na zasadzie egzocytozy, w międzyczasie rozdzielając proinsulinę na insulinę (tworzoną przez A-peptyd i B-peptyd) oraz C-peptyd (Weiss i in., 2015). Rycina 1 obrazuje, w uproszczeniu, szlak biosyntezy insuliny. Cechy biochemiczne cząsteczki C-peptydu oraz fizjologia z nim związana - jego wytworzenie w równomolowych ilościach wraz z insuliną, brak aktywności metabolicznej, znikoma ekstrakcja przez wątrobę, stały klirens obwodowy, dłuższy okres półtrwania we krwi względem insuliny - sprawiają, że jest bardziej odpowiednim niż insulina pośrednikiem w ocenie jej wydzielania oraz umożliwia pośrednią ocenę masy komórek  $\beta$  trzustki (Wahren i in., 2012).



Ryc. 1. Szlak biosyntezy insuliny (Po modyfikacji ze źródła: Steiner, 2011)

### 2.1.1. Cukrzyca typu I

Cukrzyca typu I (ang. T1DM - Type I Diabetes Mellitus) jest chorobą, w przeważającej mierze, o podłożu autoimmunologicznym - wynika z wyniszczania komórek  $\beta$  trzustki przez komórki układu odpornościowego. Stanowi około 10% przypadków cukrzycy na świecie. Występuje zwykle we wcześniejszych etapach życia - wydaje się, że dwa szczytowe okresy zachorowań przypadają na czas dojrzewania oraz przedział wieku 5-7 lat. T1DM jako jedna z najczęstszych przewlekłych chorób dziecięcych, odpowiada za około  $\frac{2}{3}$  wszystkich przypadków cukrzycy u dzieci. Większość powikłań związanych z T1DM pojawia się dopiero po 10-15 latach od diagnozy i często obejmują retinopatię, nefropatię, neuropatię oraz choroby układu krążenia (Haller i in., 2005). Mimo, że T1DM ta charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem częstości występowania w poszczególnych regionach świata, to powszechność choroby wzrasta globalnie i jest pozytywnie skorelowana z odległością na północ od równika. Okazuje się ona w szczególności wysoka w krajach skandynawskich.

Poza większością pacjentów, u których destrukcja komórek  $\beta$  trzustki jest skutkiem autoimmunizacji, niewielki odsetek chorych na T1DM (< 10%) klasyfikowany jest jako typ Ib. Rozwój choroby w tych przypadkach uważa się za idiopatyczny ze względu na nieznaną tego przyczynę, bez dowodów na reakcję układu odpornościowego lub obecność autoprzeciwciał (Katsarou i in., 2017). Za główne przyczyny patogenezy T1DM uznaje się czynniki:

- 1) Epigenetyczne - metylacja DNA, modyfikacja histonów, ingerencja mikroRNA w funkcjonowanie komórek  $\beta$  trzustki (Xie i in., 2020);
- 2) Genetyczne - zidentyfikowano ponad 50 loci związanych z genetycznym ryzykiem rozwoju T1DM w badaniach asocjacyjnych całego genomu i meta-analizach. Głównymi predysponującymi do choroby genami były geny głównego układu zgodności tkankowej, geny kodujące insulinę (Ins-VNTR, *IDDM 2*) oraz geny antygenu-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) (Paschou i in., 2018);
- 3) Środowiskowe - wirusy pobudzające nieswoistą odpowiedź odpornościową u dzieci, dieta (albumina zawarta w krowim mleku przypominając białko p69

znajdujące się na powierzchni komórek  $\beta$  trzustki może funkcjonować jako epitop samoreaktywny) (Virtanen i in., 1994);

- 4) Immunologiczne - ilościowe i jakościowe deficyty limfocytów T regulatorowych, stany zapalne z wysokim poziomem cytokin prozapalnych IL-1, TNF- $\alpha$  i INF- $\gamma$  w obrębie wysp Langerhansa (indukowane przez autoreaktywne limfocyty T, doprowadzają do apoptozy komórek poprzez aktywację kaskady kaspaz) (Paschou i in., 2008; Paschou i in., 2010).

Chociaż przebadano wiele metod mających na celu przezwycięzenie zależności od insuliny spowodowanej wyniszczeniem komórek  $\beta$  trzustki u osób chorych na T1DM, nie udało się do tej pory zatrzymać tego procesu, ani tym bardziej doprowadzić do stanu odbudowy ubytków masy trzustki. Powikłania cukrzycowe nie są w pełni eliminowane przez insulinoterapię, a przeszczepy trzustki tak samo jak i metody różnicowania komórek macierzystych w komórki  $\beta$  trzustki, nie okazują się tak skuteczne jak zakładano. Obiecującą oraz coraz częściej badaną, alternatywną metodą leczenia T1DM jest immunoterapia, mająca na celu wspomaganie naturalnych procesów, które powinny zachodzić w organizmie poprzez modulację funkcjonowania układu odpornościowego osoby chorej. Koncepcja ta stwarza nadzieję na opracowanie metody, która przy odpowiednio wczesnym zastosowaniu zapewni całkowity zanik choroby oraz powrót trzustki do stanu przedchorobowego (Frumento i in., 2017).

### **2.1.2. Cukrzyca typu II**

Cukrzyca typu II (ang. T2DM - Type 2 Diabetes Mellitus) stanowi największy odsetek przypadków cukrzycy na świecie. Szacowana 10 lat temu, całkowita liczba osób chorych na T2DM wynosząca niecałe 400 milionów, nadal rośnie i przewidywany jest jej wzrost o kolejne 200 milionów w przeciągu następnych 20 lat (Guariguata i in., 2014). Jest to zaburzenie metaboliczne o wielorakiej etiologii, definiowane jako przewlekła hiperglikemia związana z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów, tłuszczu i białek, wynikającymi z defektów wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki i/lub jej działania w wyniku insulinooporności (Thompson i in., 2013). Ścisła regulacja mechanizmów molekularnych zaangażowanych w syntezę insuliny, jej uwalnianie oraz odpowiedź insulinową w tkankach, jest konieczna do utrzymania prawidłowej równowagi metabolicznej, wobec czego defekt któregośkolwiek z nich prowadzi do patogenezy T2DM.



Na mechanizmy te oddziałuje szeroki zakres czynników genetycznych, metabolicznych oraz środowiskowych. Dowody z badań epidemiologicznych sugerują jednak, że kluczowe z nich zależne są od nawyków, głównie żywieniowych, wobec czego możliwa jest ich poprawa, co może mieć znaczący wpływ na zmniejszenie rozpowszechniania tej choroby w populacji (Hu i in., 2001; Schellenberg i in., 2013). Postulowanymi, niezależnymi od indywidualnych działań czynnikami przyczyniającymi się do zmiany częstości występowania T2DM w populacji były czynniki współczesnego stylu życia sprzyjające otyłości, czynniki socjoekonomiczne oraz bezpośrednie skłonności genetyczne (Galicja-Garcia i in., 2020). Badania asocjacyjne całego genomu wykazały złożoną, poligeniczną naturę T2DM, w której większość loci zwiększających jej ryzyko wpływało na wydzielanie insuliny, albo ingerowało w jej działanie (Dimas i in., 2014; McCarthy, 2010). Najbardziej znaczącymi czynnikami ryzyka T2DM są otyłość (Bellou i in., 2018; Carey i in., 1997) oraz siedzący tryb życia (Lynch i in., 1996; Weinstein i in., 2004). Otyłość wiąże się z ciągłą stymulacją insuliną tkanek docelowych, głównie wątroby, mięśni szkieletowych oraz tkanki tłuszczowej. Doprowadza to do insulinooporności, czyli upośledzenia odpowiedzi biologicznej na stymulację insuliną, powodując kompensacyjny wzrost produkcji insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki, co z kolei może doprowadzić do zaburzeń w ich funkcjonowaniu. Osoby wykazujące znikome poziomy aktywności fizycznej są bardziej narażone na T2DM, ze względu zmniejszony przepływ krwi do mięśni, który ogranicza wychwyt glukozy z osocza. Aktywność fizyczna przyczynia się w ten sposób do zmniejszenia wrażliwości na insulinę także innych tkanek. Łagodzi ona również stan zapalny i zmniejsza stres oksydacyjny, które są czynnikami predysponującymi do T2DM (Venkatasamy i in., 2017).

## **2.2. Meta-analiza**

Popularyzacja oraz rozwój nauki w ostatnim wieku przyczyniły się do znacznego nagromadzenia danych empirycznych z różnych jej dziedzin. Wielokrotne przeprowadzanie badań przez niezależne zespoły badawcze w poszukiwaniu odpowiedzi na te same pytania z zakresu medycyny stwarza możliwość posłużenia się metodami uwzględniającymi użyteczność każdej interwencji. Logika wyciągania wniosków w oparciu o zbiór dowodów jest niewątpliwie bardziej przekonująca niż próba zrozumienia badań w izolacji (Chalmers, 2006). Jest to szczególnie istotne w

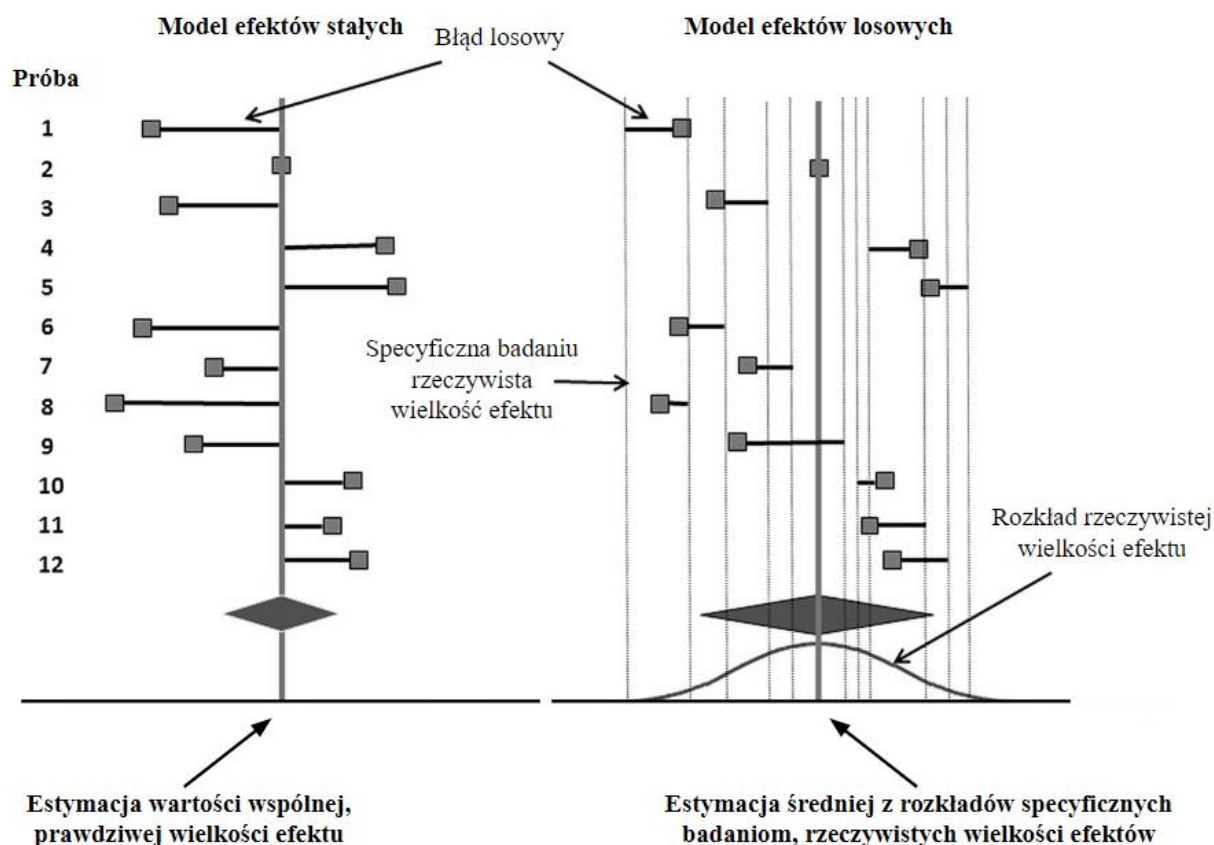
zakresie nauk medycznych, takich jak epidemiologia kliniczna, która łączy koncepcje ilościowe wykorzystywane w badaniach chorób populacyjnych z procesami decyzyjnymi podejmowanymi w medycynie klinicznej, mającymi na celu poprawę zdrowia indywidualnych osób (Last, 1988). Niekiedy wyjątkowo niska powszechność badanej choroby w populacji oraz bezpośrednio uczestnictwo ludzi w wykonywanych badaniach klinicznych, które wiąże się z restrykcyjnymi przepisami w uwagi na etykę takich działań, są powodami ograniczonej liczby uczestników, a tym samym małej wielkości próby. Z uwagi na powyższe oraz inne utrudnienia związane z przeprowadzaniem badań, indywidualnie mogą one nie gwarantować pożądanej precyzji wyników oraz prowadzić do podważających się nawzajem wniosków. Skutkiem nieuwzględnienia szerszego zakresu dostępnych dowodów oraz braku wiarygodnego uogólnienia informacji na ich podstawie, było niejednokrotnie niezapobiegnięcie poważnych nieszczęść ludzkich w przeszłości. Znanym przypadkiem była szerzona w połowie XX wieku dezinformacja, wobec której stosowanie się zwiększyło występowanie nagłej śmierci łóżeczkowej (SIDS) u dzieci. Analiza zbioru wszystkich dostępnych badań z tego zakresu doprowadziłaby do rozpoznania zagrożeń o 20 lat wcześniej, co mogłoby zapobiec śmierci dziesiątek tysięcy niemowląt (Gilbert i in., 2005).

Wtórna analiza zbioru badań pierwotnych opiera się na zidentyfikowaniu możliwie największej liczby odpowiednich badań oraz przeprowadzeniu analizy statystycznej z ich udziałem. Proces wyboru badań oraz wykonania analizy statystycznej musi być reprodukowalny, co wymaga ściśle określonej procedury, którą można generalizować. W tym celu wykonywany jest przegląd systematyczny, będący specyficznym rodzajem przeglądu piśmiennictwa o rygorystycznej metodologii. Ma on na celu zmniejszenie stronniczości przy użyciu jednoznacznych metod, pozwalając na obiektywne, powtarzalne znajdowanie odpowiedzi na określone pytania badawcze (Ahn i in., 2018). Pierwszym krokiem w przeprowadzeniu przeglądu systematycznego wzbogaconego o analizę statystyczną jest poprawne sformułowanie pytania badawczego. Wykorzystywany jest do tego model PICO, będący akronimem słów populacja (Population), interwencja (Intervention), komparator (Comparator) oraz wynik (Outcome) (Schardt i in., 2007). Zrównanie tych czterech komponentów z nieodłącznymi elementami każdego problemu badawczego - obiektem badań, aplikowaną metodą, możliwością sformułowania hipotezy zerowej oraz pozyskiwanymi informacjami - umożliwia sprecyzowanie pytania z użyciem słów kluczowych, co

wykorzystywane jest do opracowywania strategii wyszukiwania literatury. Niezbędne jest również zdefiniowanie kryteriów uwzględniających lub wykluczających daną pracę z dalszej analizy. Prawidłowe ich określenie musi zapewnić wiarygodność porównań wyników prac oraz może zawęzić zakres poszukiwań. Dotyczą one między innymi raportowanego wyniku, cech charakterystycznych badanych obiektów, daty oraz typu publikacji, badanej populacji lub lokalizacji przeprowadzenia badań (Higgins i in., 2019). Ważnym w przedstawieniu, końcowym etapem formułowania strategii wyszukiwania prac naukowych jest określenie wykorzystywanych baz danych piśmiennictwa. Zwiększenie ich liczby, pomimo większego nakładu pracy, wiąże się z możliwym uwzględnieniem większej liczby prac, a tym samym poprawą jakości wykonywanego przeglądu (Crowther i in., 2010). Selekcja odbywa się etapami, przechodząc konsekwentnie przez bardziej skrupulatną weryfikację prac - rozpoczynając od przeglądu tytułów i usunięcia duplikatów, a kończąc na pozostawieniu prac przeczytanych oraz ocenianych względem wszystkich kryteriów. Jakość przeglądu jest zależna od jakości badań pierwotnych oraz nieuniknionej stronniczości przy wyborze prac, której oceny można wykonywać przy dalszej analizie za pomocą skal lub list kontrolnych (Wallace, 2012). Przeprowadzony w ten sposób usystematyzowany przegląd literatury oparty na dowodach naukowych wykorzystuje jednoznacznie zadeklarowane kroki do identyfikacji, selekcji oraz krytycznej oceny badań naukowych i stanowi podstawę wiarygodności dalszej analizy statystycznej.

Meta-analiza to proces uogólnienia wyników niezależnie przeprowadzonych badań przy zastosowaniu metod statystycznych. Jest ona zwykle poprzedzona przeglądem systematycznym. Meta-analizy są w szczególności wykorzystywane do ilościowej syntezy wyników zrandomizowanych badań klinicznych, z uwagi na ich zapotrzebowanie w tych obszarach naukowych (Crombie i in., 2009). Szacowanie wartości sumarycznej wielu badań powoduje zwiększenie mocy statystycznej, tym samym zmniejszając ryzyko popełnienia błędu typu II (Hussain i in., 2011), stanowiącego błędne nieodrżucenie hipotezy zerowej. Różne miary efektu mogą być wykorzystywane do uogólnienia wyników badań - mogą je stanowić miary korelacji, ilorazu szans, względnego ryzyka, różnic w średnich. Przedstawione wyniki muszą jednak charakteryzować się identycznym mierzonym efektem, aby można było je uwspólnić. Precyzja oszacowanego wyniku jest zależna od czynników unikalnych dla każdego ze wskaźników wielkości efektu, tak samo jak i wobec każdego badania (ze względu na nieodłączne im czynniki, takie jak jednorodność próby). Precyzja to termin

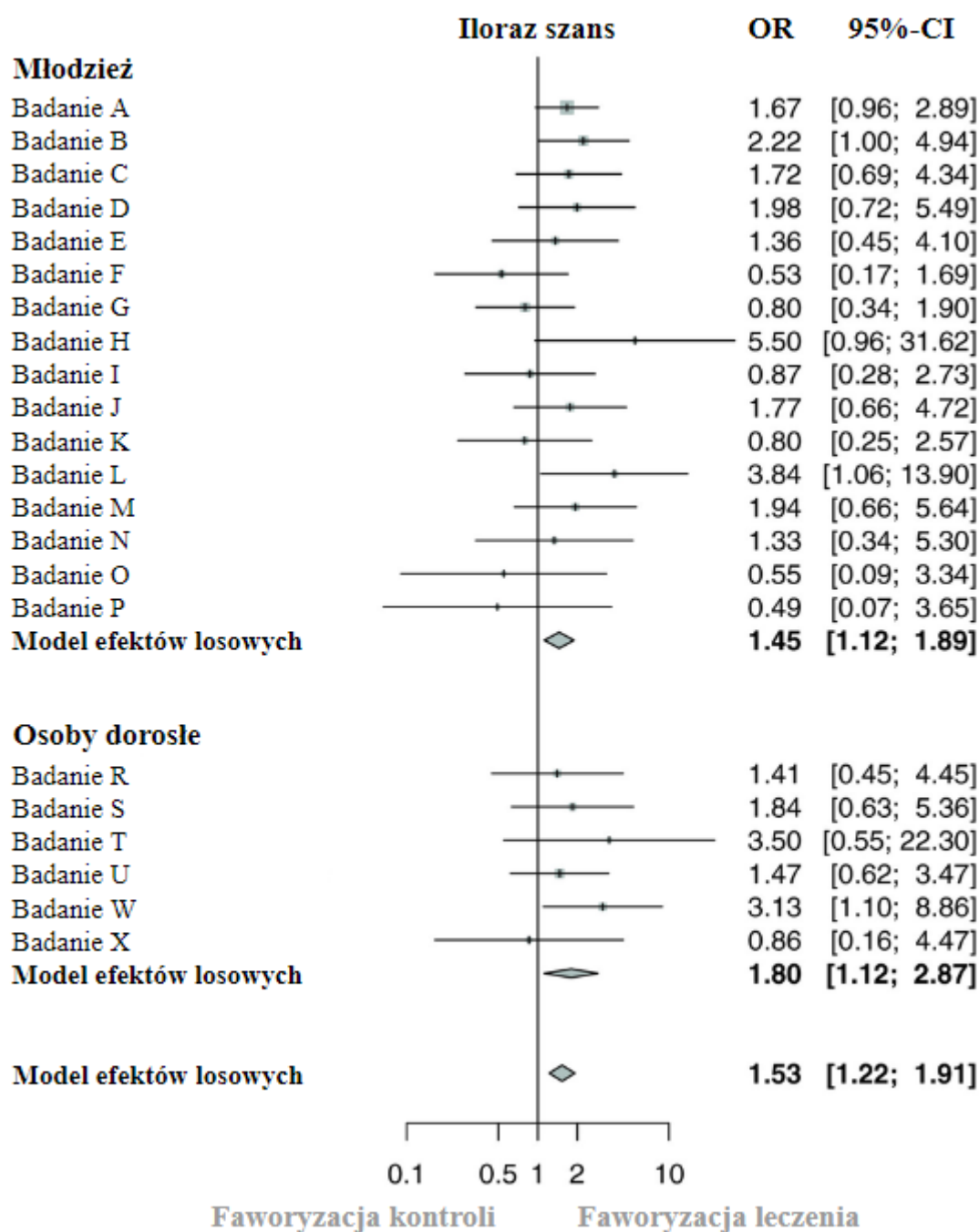
odnoszący się do trzech formalnych, powiązanych ze sobą statystyk - odchylenia standardowego, błędu standardowego oraz przedziału ufności. Poza tymi unikalnymi czynnikami, istnieją jednak dwa, które mają istotny oraz przewidywalny wpływ na precyzję - są nimi wielkość próby oraz struktura badania (wykorzystanie analizy skupień, grup sparowanych bądź niezależnych). Dwa rodzaje modeli statystycznych są wykorzystywane do analizy wielkości efektu - model efektów stałych oraz model efektów losowych. Wybór jednego z nich jest zależny od specyfiki wybranych do analizy badań. Powinien on pasować do rozkładu wielkości efektu oraz uwzględniać odpowiednie źródła błędów. Przy użyciu modelu efektów stałych zakłada się, że wyniki wszystkich uwzględnionych badań opisują tę samą wartość efektu jaka zachodzi w populacji, a wszelkie rozbieżności od tego rzeczywistego efektu w poszczególnych badaniach wynikają z błędu losowego próby. Założenie to implikuje brak różnic pomiędzy badaniami w czynnikach mogących wpłynąć na wartość efektu. Wartość wielkości efektu w tym modelu wyznaczana jest jako średnia ważona, której przypisywane wagi stanowią odwrotność wariancji odpowiadających im badań. Ze względu na rzadkość występowania sytuacji, w której model ten nie naruszałby powyższych założeń oraz nieuchronny brak całkowitej co do nich pewności nawet w przypadku słusznych przypuszczeń, model efektów losowych jest bardziej wiarygodnym, zwykle odpowiedniejszym wyborem. Model efektów losowych uwzględnia istnienie rozkładów nieznanych, rzeczywistych wielkości efektów, które różnią się między badaniami, co jest skutkiem czynników zewnętrznych, niekontrolowanych przez badaczy. Zakłada się, że odchylenia te pochodzą z rozkładów normalnych. Oszacowywana wielkość efektu jest obliczana zatem przez wzięcie pod uwagę średniej ogólnego, rzeczywistego efektu leżącego u podstaw wszystkich badań, dodatkowe odchylenie rzeczywistego efektu występujące w każdym badaniu oraz odchylenie wartości obserwowanej od rzeczywistego efektu, czyli błędu losowego próby. Uwspólniony efekt jest wyznaczany jako średnia ważona, a przypisywane badaniom wagi są wyznaczane jako odwrotność wariancji wewnątrz badań, powiększoną o wariancję między badaniami (Borenstein i in., 2009). Wyżej opisane różnice między modelami przedstawione zwizualizowane są na rycinie 2.



Ryc. 2. Porównanie modelu efektów losowych z modelem efektów stałych (Po modyfikacji ze źródła: Nikolakopoulou i in., 2014)

Miara sumaryczna powinna być interpretowana z ostrożnością jeśli między badaniami występuje znaczna niejednorodności. Zrozumienie jej źródeł może doprowadzić do skuteczniejszego ukierunkowania strategii zapobiegania chorobom i ich leczenia oraz do zidentyfikowania nowych tematów badawczych. W badaniach obecnych jest wiele źródeł niejednorodności. Świadczą one o stronniczości użytych do analizy badań, w szczególności różnorodność metodologiczna. Częstymi przyczynami heterogeniczności badań włączonych do analizy są: różnorodność uczestników, czasu trwania badań, interwencji, ryzyko błędu systematycznego (Haidich i in., 2010). Niektórymi z metod badania przyczyn heterogeniczności są meta-regresja oraz analiza podgrup. Pierwsza z metod wykorzystuje analizę regresji do określenia wpływu wybranych zmiennych niezależnych na wielkość efektu. W podejściu tym badania analizowane są indywidualnie, a ich efekty odpowiednio ważone, aby uwzględnić różne wariacje. Druga metoda porównuje wielkości efektów zgrupowanych badań (Lau i in., 1997). Najczęstszą metodą używaną do oceny stronniczości użytych do meta-analizy publikacji jest graficzne przedstawienie potencjalnego błędu systematycznego z

użyciem wykresu lejkowego (ang. funnel plot). Jest to wykres punktowy efektu leczenia poszczególnych badań względem miary ich precyzji. Naturalnie, w przypadku całkowitej jednorodności badań, większe odchylenie od średniej wielkości efektu powinno być powiązane z mniejszą precyzją badania, przez co wykres przyjmuje kształt symetrycznego lejka w przypadku braku stronniczości (Egger i in., 1997; Sterne i in., 2001). Najbardziej znaną metodą prezentacji wyników meta-analiz są wykresy leśne (ang. forest plot, rycina 3). Przedstawiają one szacowane wielkości efektu oraz jego przedziały ufności dla każdego z badań, jak i dla uogólnionego wyniku meta-analizy. Badania, których informacje zwykle prezentowane są po lewej stronie, odpowiadają wynikom przedstawionym na tym samym poziomie wykresu. Nie ma ogólnych zaleceń dotyczących kolejności, w jakiej badania powinny być prezentowane. Mogą one być podzielone na podzbiory do prezentacji na jednym wykresie, np. według punktów czasowych lub cech charakterystycznych osób badanych. Każde badanie na wykresie jest reprezentowane przez kwadrat na punktowym oszacowaniu efektu oraz poziomą linię reprezentującą zakres przedziału ufności. Obszar bloku jest proporcjonalny do wagi przypisanej badaniu w meta-analizie. Wykresy leśne mogą zawierać wynik ogólnego efektu z meta-analizy, zwykle w dolnej części wykresu i często przy użyciu diamentu, aby odróżnić go od wyników poszczególnych badań. Powszechne jest wykreślanie miary efektu na osi poziomej, w przeciwieństwie do zwykłej konwencji wykreślania zmiennych zależnych na osi pionowej. Pozwala to na wylistowanie identyfikatorów badań i ich szczegółowych danych wraz z wynikami (Anzuers-Cabrera i in., 2010).



Ryc. 3. Przykładowe przedstawienie wyników hipotetycznej meta-analizy na wykresie leśnym

Meta-analiza jest metodą gromadzenia dowodów służących do porównań dwóch rodzajów interwencji. Interwencja, w zależności od postawionego pytania badawczego, może być na tyle obszernie zdefiniowana, aby obejmowała swoim zakresem wiele leków (np. antybiotyki  $\beta$ -laktamowe obejmujące liczną grupę preparatów). Umożliwia to więc porównanie w meta-analizach nie tylko konkretnych leków, ale i sposobów leczenia obejmujących całe ich grupy. Nie stwarza to jednak możliwości porównań

więcej niż dwóch konkretnych leków, lub ich grup, względem siebie. Podejściem rozszerzającym tę metodologię stanowi meta-analiza sieciowa, umożliwiająca porównanie więcej niż dwóch interwencji w jednej, spójnej analizie. Podobnie jak w przypadku standardowej meta-analizy, pozwala ona oszacować efekty dla większości typów wyników - ciągłych, dychotomicznych, po transformacji, ryzyka względnego, ilorazu szans. Względne wielkości efektów wszystkich interwencji są porównywane do siebie nawzajem oraz szacowane z wykorzystaniem porównań bezpośrednich, jak i pośrednich, przy jednoczesnym prawidłowym uwzględnieniu badań wieloramiennych (Dias i in., 2018). Porównania bezpośrednie stanowią fundamenty sieci porównań. Dostarczają one najwiarygodniejszych dowodów. Dzięki nim możliwe jest dokonanie porównań pośrednich, w przypadku gdy dwie lub więcej interwencji nie jest porównywanych bezpośrednio w badaniach, ale posiadają wspólną grupę porównawczą (którą zazwyczaj jest grupa kontrolna). Wiarygodność oszacowań na podstawie takich dowodów jest niższa niż w przypadku porównań bezpośrednich, przez co metodologia meta-analiz sieciowych jest bardziej rygorystyczna oraz wymaga spełnienia dodatkowych założeń. Najbardziej istotnym jest przechodniość, która odnosi się do poprawności logicznego wnioskowania - jeśli bezpośrednie porównanie leków A, B i C leczących tę samą chorobę wykazały większą skuteczność leku A względem leku B oraz większą skuteczność leku B względem leku C, to można w takim przypadku oczekiwać, że lek A będzie skuteczniejszy od leku C, nawet w przypadku braku bezpośredniego porównania między tymi lekami (Shim i in., 2017). Specyfika meta-analizy sieciowej pozwala porównać wszystkie interwencje poprzez utworzenie rankingu ich skuteczności na podstawie określenia prawdopodobieństwa zajęcia konkretnego miejsca w sieci przez każdą z nich. Graficzne przedstawienie takich porównań nazywa się rankogramem. Jest kilka sposobów jego raportowania, z czego najczęściej wykorzystywanym jest powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu (SUCRA). Powierzchnia pod krzywą może przybierać wartości w zakresie od 0 do 1. Określane są one dla każdej z poszczególnych interwencji, na podstawie skumulowanego prawdopodobieństwa zajęcia miejsca w rankingu. Wyższa wartość SUCRA wiąże się z większym prawdopodobieństwem skuteczności danej interwencji (Mbuagbaw i in., 2017).



## 2.3. CART

Jednym z głównych celów badań epidemiologicznych jest analiza szerokiego zakresu czynników fizjologicznych, ekonomicznych, społecznych oraz środowiskowych jako przyczyn i uwarunkowań występowania chorób w populacji. Umożliwia to nie tylko scharakteryzowanie zależności między badanymi czynnikami i powiązanymi z nimi chorobami, ale również zidentyfikowanie stosunkowo jednorodnych w odniesieniu do wyniku podgrup populacji, zapewniając wgląd w mechanizmy zachodzących efektów oraz stwarzając możliwości wspomagania procesów decyzyjnych i diagnostycznych.

Identyfikacja odpowiednich podgrup, tak samo jak i odkrywanie bardziej kompleksowych związków między zmiennymi a wynikiem, okazuje się jednak wymagającym problemem przy użyciu standardowych metod statystycznych takich jak wielokrotna regresja liniowa. Jednym z alternatywnych podejść eksploracji danych z ich wykorzystaniem jest intuicyjne kategoryzowanie zmiennych o charakterze ciągłym, co może wymagać oszacowania potencjalnie dużej liczby modeli zwiększając ryzyko popełnienia błędu typu I oraz nadmiernego dopasowania. Z drugiej strony, bardziej skomplikowane metody, takie jak sieci neuronowe, oferują bardzo elastyczne modelowanie zależności klasyfikując wynik w oparciu o ważone kombinacje przekształconych zmiennych, co jest ciężkie w interpretacji i utrudnia uzyskanie wglądu w naturę powiązań między zmiennymi. Pośrednikiem między tego typu skrajnymi podejściami są drzewa decyzyjne oferujące większą elastyczność niż standardowe modele regresji, oraz których dane wyjściowe są łatwiejsze w interpretacji niż tzw. ‘czarne skrzynki’ metod uczenia maszynowego (Wolfson i in., 2018). Stanowią one korzystne rozwiązanie w procesach decyzyjnych powiązanych z medycyną (takich jak diagnostyka osób chorych), które wymagają efektywnych oraz bardziej zrozumiałych, prostszych w weryfikacji metod.

Drzewa decyzyjne to modele statystyczne dzielące próbę na relatywnie jednorodne względem wyników podgrupy, za pomocą serii binarnych podziałów w oparciu o optymalny dobór oraz wartości zmiennych objaśniających. Modele te swoją nazwę zawdzięczają budowie, która przedstawiona graficznie przypomina odwrócone do góry nogami drzewo. Składają się one z ‘węzłów’ testowych, przy których obliczane są najbardziej optymalne wartości progowe zmiennych dzielących próbę na podgrupy. Pierwotny węzeł nazywany jest ‘korzeniem’ drzewa i jest tworzony przez pierwszą

zmienną (zwykle mającą najistotniejszy wkład w klasyfikacji) dzielącą całą próbę na podgrupy. ‘Gałęzie’ reprezentują podziały węzłów następujące sukcesywnie w oparciu o zdefiniowany szereg czynników, którymi mogą być osiągnięcie minimalnej liczby obserwacji w węźle lub minimalizacja funkcji straty obliczającej rozbieżność między wynikami prawdziwymi, a przewidywanymi. Końcowe węzły nazywane są ‘liśćmi’, a ich podział definiuje ostatecznie cechy podgrup, których wewnętrzny stopień jednorodności określa ‘czystość’ grupy. Tworzenie drzewa rozpoczyna się od przygotowania próby posiadającej sprecyzowane wyniki dla wszystkich obserwacji oraz zmiennej je charakteryzujące, która następnie jest dzielona na zestaw treningowy oraz testowy. Zestaw treningowy używany jest do konstrukcji drzewa i zdefiniowania procesów decyzyjnych. Następnie zestaw testowy jest stosowany do określenia skuteczności drzewa w przewidywaniu wyników. Przewidywane wartości są uzyskiwane przez obliczenie sumarycznej statystyki z obserwacji należących do tej samej podgrupy. Gdy wynik jest skategoryzowany, przewidywaną wartością jest jedna z klas opisywanej zmiennej, typowana w oparciu o proporcje podgrupy należące do danej kategorii, a drzewo takie nazywane jest drzewem klasyfikacyjnym. W przypadku gdy wynik jest zmienną o charakterze ciągłym, przewidywana wartość to średnia podzbioru obserwacji, a drzewo takie nosi nazwę drzewa regresyjnego (Podgorelec i in., 2002).

Istnieje wiele metod konstrukcji drzew decyzyjnych, które różnią się kryteriami podziału pierwotnego zbioru danych w oparciu o zastosowany algorytm. Jednym z najpowszechniejszych oraz najwcześniejszych algorytmów tworzenia drzew decyzyjnych jest CART (ang. Classification and Regression Trees) (Breiman i in., 1984). Metodologia ta opiera się na rekursywnych, binarnych podziałach węzłów używając odpowiedzi o wartościach logicznych. Rozważane są wszystkie możliwe podziały dla wszystkich uwzględnionych zmiennych. Są one następnie rangowane na podstawie kryterium jakości podziału. Kryteria te są wykorzystywane do określenia najoptymalniejszego punktu podziału oraz określenia najlepiej dzielących próbę zmiennych. Istnieje kilka kryteriów, które mogą zostać użyte, jednak najważniejszy wybór będzie zależał od specyfiki rozwiązywanego problemu oraz charakterystyki danych. Domyślnym kryterium stosowanym w drzewach klasyfikacyjnych CART jest metryka ‘nieczystości’ Gini’ego. Jest ona miarą prawdopodobieństwa nieprawidłowego sklasyfikowania losowo wybranego elementu ze zbioru danych, w przypadku oznaczania zgodnego z rozkładem klas w zbiorze. Domyślnym kryterium stosowanym w drzewach regresyjnych CART jest minimalizacja średniego błędu kwadratowego,

czyli spierwiastkowanej sumy kwadratów odchyłeń od wartości przewidywanej przez model regresji. Po znalezieniu najlepszego podziału proces jest powtarzany i następne podgrupy są dzielone, aż do momentu gdy niemożliwe jest już dalsze rozwinięcie drzewa, co może być spowodowane zbyt małą liczebnością grupy lub jej całkowitą jednorodnością. W przeciwieństwie do innych metod, które mogą zatrzymać dalszą rozbudowę drzewa ze względu na niespełnienie kryteriów polepszenia jego jakości podczas podziału, w metodologii CART jest ono rozwijane aż do momentu wygenerowania ‘drzewa maksymalnego’. Umożliwia to wykorzystanie dodatkowych informacji, które można odkryć poprzez dalszą rozbudowę drzewa, chociaż wiąże się z dodatkowymi kosztami obliczeń. W przypadku braku danych w węźle, używana jest seria ‘zastępczych’ podziałów, będących podziałami alternatywnych zmiennych zastępujących preferowany podział, gdy nie ma już on dalszego zastosowania z powodu braku możliwości rozwinięcia. Pomaga to w ostatecznym określeniu wagi każdej zmiennej używanej w kształtowaniu drzewa (Loh, 2014). Po wygenerowaniu drzewa maksymalnego, jest ono ‘prycinane’ do rozmiaru, który charakteryzuje się najniższym możliwym błędem walidacji. Dokonywane jest to poprzez usuwanie najmniej optymalnych terminalnych podziałów, indeksowanych wartościami parametru uwzględniającego liczbę węzłów końcowych oraz wskaźnik błędnej klasyfikacji, co rozwiązuje problem nadmiernego bądź słabego dopasowania modelu. Po skonstruowaniu drzewa klasyfikacyjnego, podgrupom ostatecznie przyporządkowuje się klasy. W przypadku metody CART przypisanie klasy następuje dla każdego węzła, nie tylko liści drzewa. Największa reprezentacja wartości wśród grupy decyduje o przypisaniu jej do konkretnej klasy, chociaż zasady przypisywania mogą być modyfikowane przez uwzględnienie dodatkowych czynników (Kavitha i in., 2012).

## 2.4. DLM

Statystyczne modele regresyjne służą do funkcyjnego odwzorowania współzmienności pomiędzy zmiennymi objaśniającymi, a zmienną zależną, oraz oszacowania zachodzącego pomiędzy nimi efektu. Problem w wiarygodnym przedstawieniu takiej relacji staje się bardziej złożony, gdy efekt ten zachodzi z opóźnieniem i jest kształtowany w czasie, od momentu ekspozycji na dany czynnik. Jest to powszechne w badaniach epidemiologicznych, w których rozpowszechnianie się chorób, hospitalizacji i zgonów jest powiązane z narażeniem na, między innymi,

czynniki środowiskowe, oraz następuje długoterminowo (Zanobetti i in., 2002). Modelowanie takich relacji wymaga rozbudowania struktury funkcji o dodatkowy wymiar czasowy, który umożliwia scharakteryzowanie efektu oraz jego zmian wykraczających znacznie poza okres ekspozycji.

Umożliwia to klasa modeli o opóźnieniach rozłożonych DLM (ang. Distributed Lag Models), pierwotnie opracowana w ekonometrii (Almon, 1965), będąca ostatnio coraz częściej wykorzystywana również w badaniach epidemiologicznych. Metodologia ta pozwala rozłożyć efekt pojedynczej ekspozycji w określonej ramie czasowej, używając wielu parametrów do określenia jej wpływu na wynik przy różnych opóźnieniach od czasu narażenia. Różne metody są proponowane w celu zdefiniowania funkcji opisującej powiązanie wyniku ze zmienną niezależną mierzoną w stałych odstępach czasowych przy określonym maksymalnym przedziale opóźnienia. Najprostszym sformułowaniem jest ‘nieograniczony’ model, określony przez włączenie parametru dla każdej wartości opóźnienia (Hajat i in., 2005; Schwartz i in., 2000). Jednak ze względu na zaniżoną precyzję oszacowań efektu przy określonych opóźnieniach, będącą skutkiem korelacji między ekspozycjami w następujących po sobie przedziałach czasowych, nałożyć można ograniczenia poprzez uwzględnienie stałości efektu wewnątrz przedziałów opóźnień czasowych lub używając funkcji ciągłych, takich jak wielomiany. Proste tego typu podejście, szeroko stosowane w dziedzinie epidemiologii, opiera się na uśrednianiu ekspozycji w wyznaczonym przedziale opóźnienia, przez co parametryzacja sprowadza się do wyznaczania średniej ruchomej. Alternatywnym, bardziej zaawansowanym podejściem jest modelowanie struktury opóźnień wykorzystując funkcję, której dziedziną jest wyłącznie wymiar opóźnień (Gasparrini, 2016). W 2010 roku zaimplementowano bardziej elastyczną metodologię, łączącą wcześniej używane, konwencjonalne modele DLM odpowiednie do opisywania struktur opóźnień dla efektów liniowych, z nowymi wariantami poszerzającymi ramy modelowania dla efektów nieliniowych (ang. DLNM - Distributed Lag Non-Linear Models) (Gasparrini i in., 2010). Metodologia ta opiera się na zdefiniowaniu dwuwymiarowej przestrzeni funkcyjnej - macierzy krzyżowej (ang. cross-basis) - wygenerowanej przez połączenie dwóch macierzy bazowych opisujących następująco zależność między predyktorem a zmienną objaśnianą oraz zależność w dodatkowym wymiarze opóźnień na podstawie wybranych do modelowania tych relacji funkcji (Gasparrini, 2011).

### 3. Cel i zakres pracy

- Porównanie alternatywnych metod immunoterapii w leczeniu cukrzycy typu I
- Identyfikacja cech fizjologicznych sprzyjających występowaniu cukrzycy typu II
- Stworzenie modelu przedstawiającego związek między statusem socjoekonomicznym, a powszechnością występowania cukrzycy z opóźnieniem czasowym

Aby osiągnąć powyższe cele, posłużono się metodami statystycznymi - meta-analizą sieciową, drzewem klasyfikacyjnym skonstruowanym przy użyciu algorytmu CART oraz liniowym modelem rozłożonego opóźnienia - opisanymi pod względem metodologicznym we wstępnej części pracy.

## 4. Metodologia

### 4.1. Meta-analiza sieciowa

Zgodnie z procedurą PRISMA (ang. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) wykonano systematyczny przegląd baz danych PubMed oraz ClinicalTrials.gov we wrześniu 2022 roku w celu zidentyfikowania badań mogących posłużyć do przeprowadzenia meta-analizy sieciowej umożliwiającej porównanie alternatywnych metod immunoterapii w leczeniu cukrzycy typu I. Rodzajem badań uwzględnionych w wyszukiwaniach były wyłącznie zrandomizowane badania kliniczne. Następujące terminy zostały wykorzystane w przeszukiwaniu baz danych: Immunotherapy, T1D, Diabetes type I, C Peptide, Immunosuppression, RCT. W wyniku wyszukiwania uzyskano łącznie 313 badań, z czego ostatecznie 11 zostało uwzględnionych w analizie. Badania dopuszczone do analizy musiały spełniać wcześniej ustalone kryteria, jakimi były udział osób wyłącznie we wczesnej fazie choroby (w okresie od 100 dni od zdiagnozowania cukrzycy typu I), obecność grupy kontrolnej umożliwiającej dokonanie pośrednich porównań między badaniami oraz ilościowe wyniki przedstawiające stężenie peptydu C we krwi we wszystkich grupach w początkowym oraz końcowym etapie badań. Ze względu na zróżnicowanie czasowe między badaniami w pomiarach peptydu C od rozpoczęcia immunoterapii, postanowiono uwzględnić w analizie wyłącznie badania podające pomiary wyników po okresie roku oraz dwóch lat, a następnie dokonać porównań między badaniami przedstawiającymi wyniki po takim samym okresie od rozpoczęcia leczenia. W analizie przyjęto model efektów losowych, a alternatywne metody leczenia porównano przy użyciu SUCRA (ang. Surface Under the Cumulative RAnking curve). Analizę oraz wizualizację wyników przeprowadzono przy użyciu środowiska do obliczeń statystycznych R w wersji 4.2.2 z wykorzystaniem pakietów “esc” oraz “netmeta”.

### 4.2. CART

W listopadzie 2022 roku zebrano pięć publicznie dostępnych zbiorów danych zawierających określone pomiary diagnostyczne osób badanych wraz z wynikami kategoryzującymi je jako osoby ze zdiagnozowaną lub niezdiagnozowaną cukrzycą typu II, które wykorzystano do zidentyfikowania czynników fizjologicznych

wpływających na zachorowalność na cukrzycę typu II. Źródła danych:

- Udostępnione przez badaczy dane z artykułu “Least Angle Regression” (Efron i in., 2004)
- Pochodzące z Narodowego Instytutu Cukrzycy oraz Chorób Układu Pokarmowego i Nerek, będącego częścią Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych, informacje o kobietach z populacji w pobliżu miasta Pheonix w stanie Arizona
- Zatwierdzone przez lekarza dane zebrane przy użyciu bezpośrednich kwestionariuszy od pacjentów szpitala Sylhet Diabetes Hospital w Sylhet w Bangladeszu (MM Faniqul i in., 2020)
- Pochodzące z laboratorium Medical City Hospital dane pozyskane od społeczeństwa irackiego (Ahlam Rashid, 2020)
- Udostępnione przez badaczy z wydziału medycyny Uniwersytetu Medycznego w Charlottesville dane pozyskane od społeczeństwa stanu Wirginia (Willems i in., 1997)

Ostatecznie uzyskano i stworzono drzewo klasyfikacyjne w oparciu o zbiór danych 3133 osób, z czego 70% danych przeznaczono na trenowanie drzewa (zbiór uczący), a resztę na jego walidację (zbiór testujący). Do analizy wykorzystano środowiska do obliczeń statystycznych R w wersji 4.2.2. Do połączenia oraz transformacji zbiorów danych wykorzystano zbiór pakietów “tidyverse”. Do stworzenia oraz wizualizacji drzewa decyzyjnego wykorzystano pakiety “caTools”, “caret”, “rpart” oraz “rpart.plot”.

### 4.3. DLM

Dane epidemiologiczne z szeregami czasowymi rozpowszechnienia cukrzycy (w formie procentowej oraz liczebności) w 3133 hrabstwach obejmujących 51 stanów USA pozyskano w styczniu 2023 roku z oficjalnej strony Center Kontroli oraz Prewencji Chorób (ang. CDC – Centers for Disease Control and Prevention), będącej agencją federalną Stanów Zjednoczonych, która podlega Departamentowi Zdrowia i Usług Społecznych. Coroczne informacje o zmianach w rozpowszechnieniu choroby obejmowały lata 2000-2020. (<https://www.cdc.gov>)

Dane ekonomiczne z szeregami czasowymi średnich rocznych dochodów uzyskanych przez osobę w każdym z 51 stanów USA na przestrzeni lat 2000-2020 pozyskano w styczniu 2023 roku z bazy danych FRED (ang. Federal Reserve Economic

Data) prowadzonej przez System Rezerwy Federalnej Stanów Zjednoczonych. (<https://fred.stlouisfed.org>)

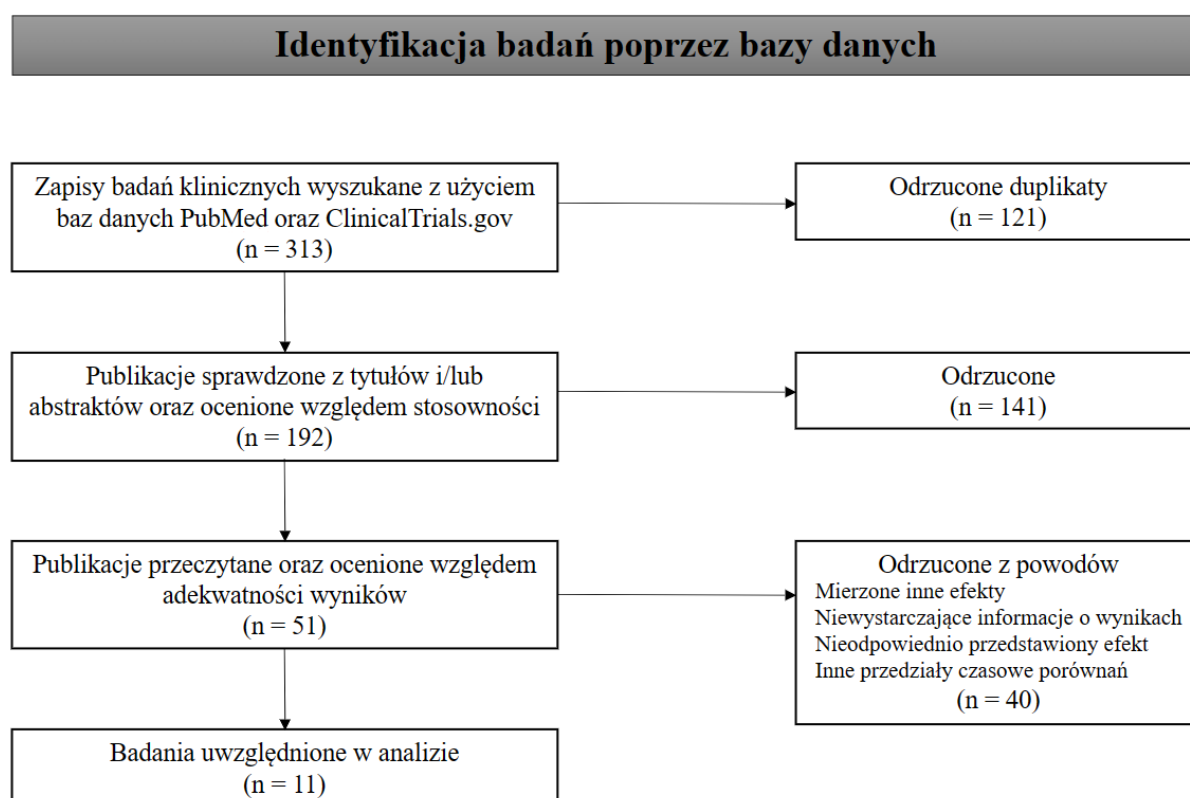
Uogólniony model liniowy wykorzystujący “rozproszoną” regresję Poissona, zakładającą nierówność o charakterze liniowym między średnią i wariancją, w połączeniu z liniowym modelem rozłożonego opóźnienia (ang. DLM - Distributed Linear Lag Model) został zastosowany do opisanie związku, w którym zależność między zmianą średniego rocznego dochodu (w dolarach amerykańskich) przypadającego na mieszkańca, a rozpowszechnieniem cukrzycy w USA jest opóźniona oraz zmienna w czasie. Do modelowania związku użyto danych epidemiologicznych w formie liczebności. Analizę oraz wizualizację wyników przeprowadzono przy użyciu środowiska do obliczeń statystycznych R w wersji 4.2.2 z wykorzystaniem pakietu “dlnm”.



## 5. Wyniki

### 5.1. Meta-analiza sieciowa

Do przeprowadzenia analizy użyto 11 badań, w których randomizowano 691 osób. Tabela 1 zawiera szczegóły dotyczące charakterystyki uwzględnionych badań. Rycina 4 przedstawia diagram PRISMA ilustrujący poszczególne etapy procesu wyszukiwania oraz selekcji badań do meta-analizy sieciowej.



Ryc. 4. Diagram PRISMA

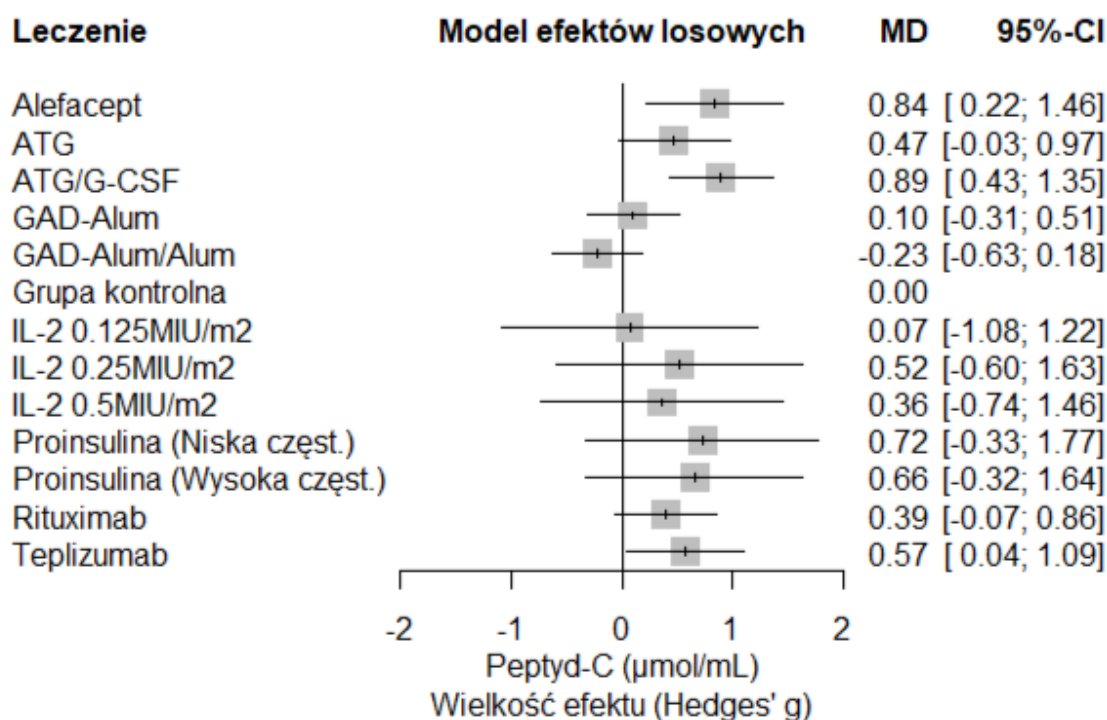
Tab. 1. Charakterystyka badań uwzględnionych w meta-analizie sieciowej

Badanie	Czas porównań	Rodzaj badania	Liczba osób	Wiek (Średnia $\pm$ SD)	Płeć (% kobiet)
Alhadj Ali i in. <sup>4</sup>	1 rok	RCT, poczwórnienie ślepa próba, faza I/II, trzyramienne	27	28.4 $\pm$ 6.4	33.3
Delgado i in. <sup>18</sup>	1 rok	RCT, badanie otwarte, faza II	21	38.4 $\pm$ 8.8	23.8
Fourlanos i in. <sup>26</sup>	2 lata	RCT, podwójnie ślepa próba, czteroramienne	52	47 $\pm$ 10.4	50
Gottlieb i in. <sup>37</sup>	2 lata	RCT, podwójnie ślepa próba, faza II, badanie wieloośrodkowe, trzyramienne	114	18.2 $\pm$ 8.9	40.4
Haller i in. <sup>42</sup>	1 rok	RCT, pojedynczo ślepa próba, faza II	25	23.6 $\pm$ 10	32
Haller i in. <sup>43</sup>	1 rok	RCT, podwójnie ślepa próba, faza II, trzyramienne	89	17.4 $\pm$ 5.6	43.8
Herold i in. <sup>45</sup>	1 rok	RCT, potrójnie ślepa próba, faza II	58	<15 (n = 38) >15 (n = 20)	43.1
Pescovitz i in. <sup>67</sup>	1 rok	RCT, podwójnie ślepa próba, faza II	87	18.5 $\pm$ 8.3	37.9
Rigby i in. <sup>71</sup>	1 rok 2 lata	RCT, poczwórnienie ślepa próba, faza II, badanie wieloośrodkowe	49	20 $\pm$ 6.3	40.8
Rosenzwajg i in. <sup>74</sup>	1 rok	RCT, podwójnie ślepa próba, faza I/II, czteroramienne	24	7-14	NA
Wherret i in. <sup>94</sup>	1 rok	RCT, potrójnie ślepa próba, faza II, trzyramienne	145	16.4 $\pm$ 9.5	44.1

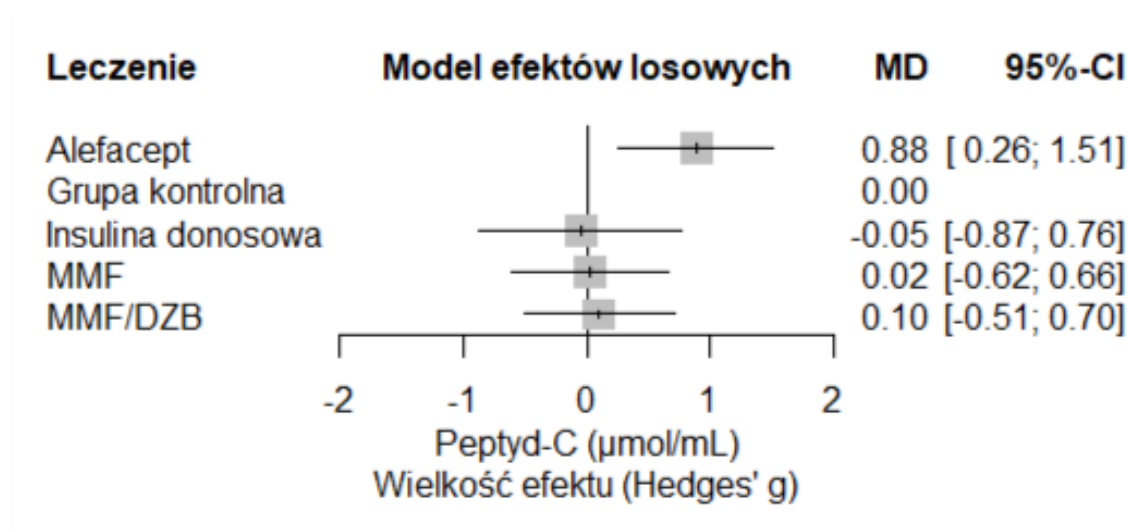
\*NA - brak danych

Zamieszczone na rycinach 5 oraz 6 wykresy leśne przedstawiają w sposób graficzny oszacowania efektów dla każdej formy leczenia wraz z 95% przedziałami ufności (95%-CI) dla ich wartości. Wynikiem w poszczególnych grupach jest różnica w średnich stężeniach peptydu C ( $\mu\text{mol/L}$ ) mierzonych w czasie rozpoczęcia leczenia oraz po okresie roku, bądź po dwóch latach od tego momentu. Wyniki przedstawione są w postaci wielkości efektu (Hedge's g), będącym wystandaryzowaną miarą określającą wielkość różnicy (ang. MD - Mean Difference) wyników dwóch grup - w tym przypadku każda z grup porównywana jest do uogólnionego wyniku z grup kontrolnych. Zakres przedziałów ufności pozwala na natychmiastową wzrokową ocenę istotności wyników.

Rycina 5 przedstawiająca porównania po 1 roku terapii uwidacznia istotny statystycznie efekt ( $p < 0.05$ ) w hamowaniu destrukcji przez układ immunologiczny komórek  $\beta$  trzustki, względem grupy kontrolnej, dla następujących leków: Alefacept, ATG (globulina antytymocytarna) w połączeniu z G-CSF (czynniki wzrostu kolonii granulocytów), Teplizumab. Rycina 6 przedstawiająca porównania po 2 latach terapii uwidacznia istotny statystycznie efekt ( $p < 0.05$ ) tylko dla leku Alefacept.

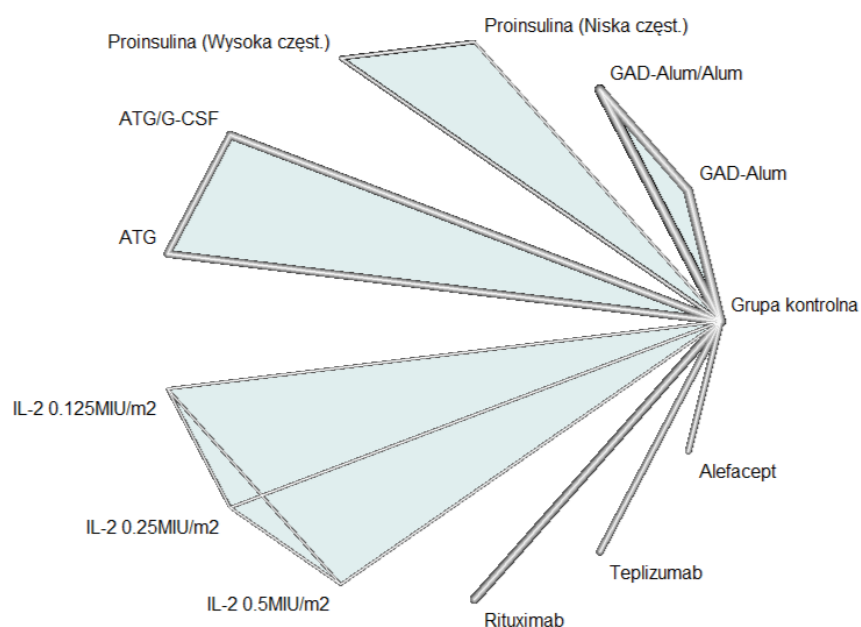


Ryc. 5. Wykres leśny - porównania po 1 roku terapii

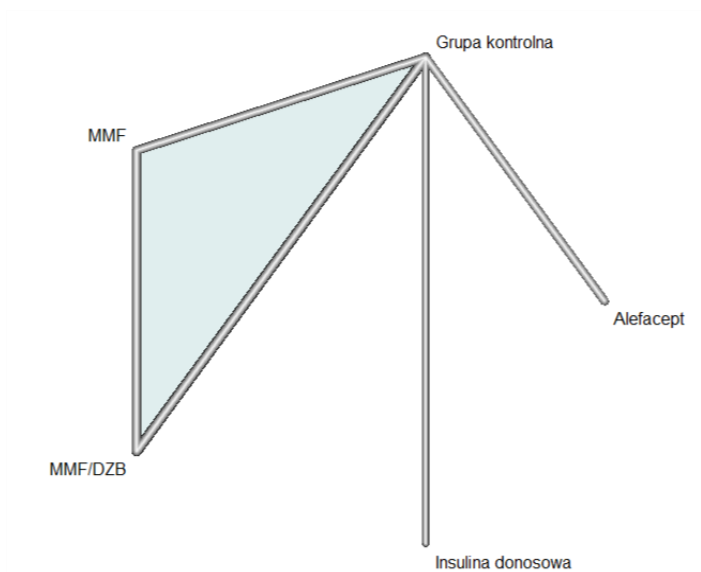


Ryc. 6. Wykres leśny - porównania po 2 latach terapii

Na rycinach 7 oraz 8 widoczne jest usieciowanie przedstawiające dostępne bezpośrednie porównania w analizowanej grupie badań. Badania wieloramienne są wyróżnione kolorowymi polami w sieci. Grubość krawędzi jest proporcjonalna do wielkości próby, co odzwierciedlone jest również w zakresie przedziałów ufności na wykresach leśnych.

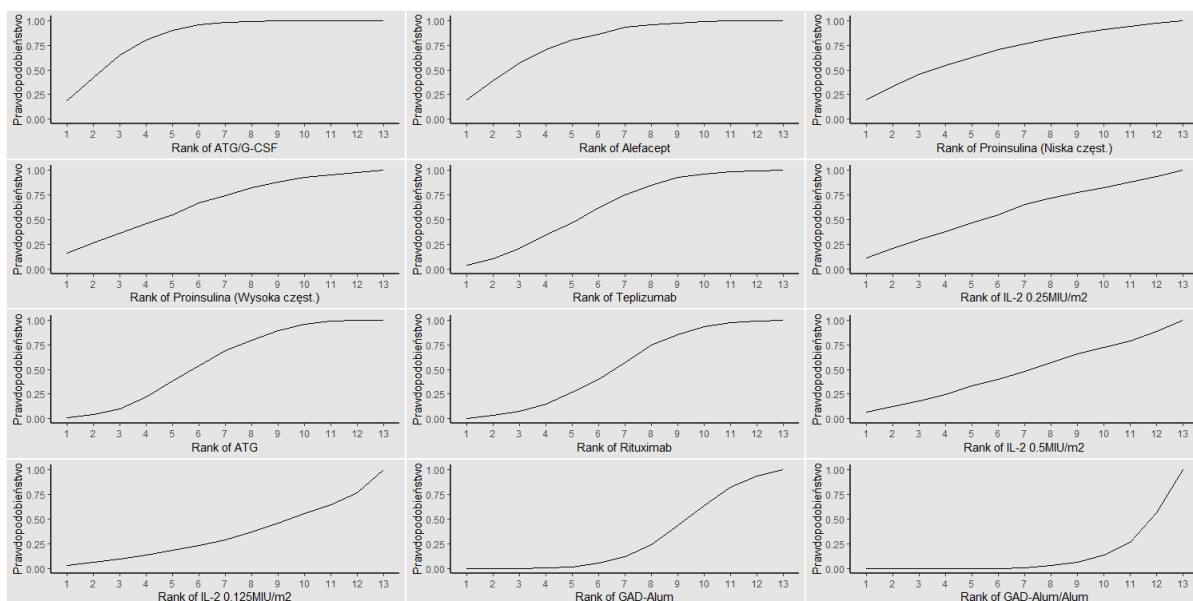


Ryc. 7. Usieciownienie dla porównań 1-roczych

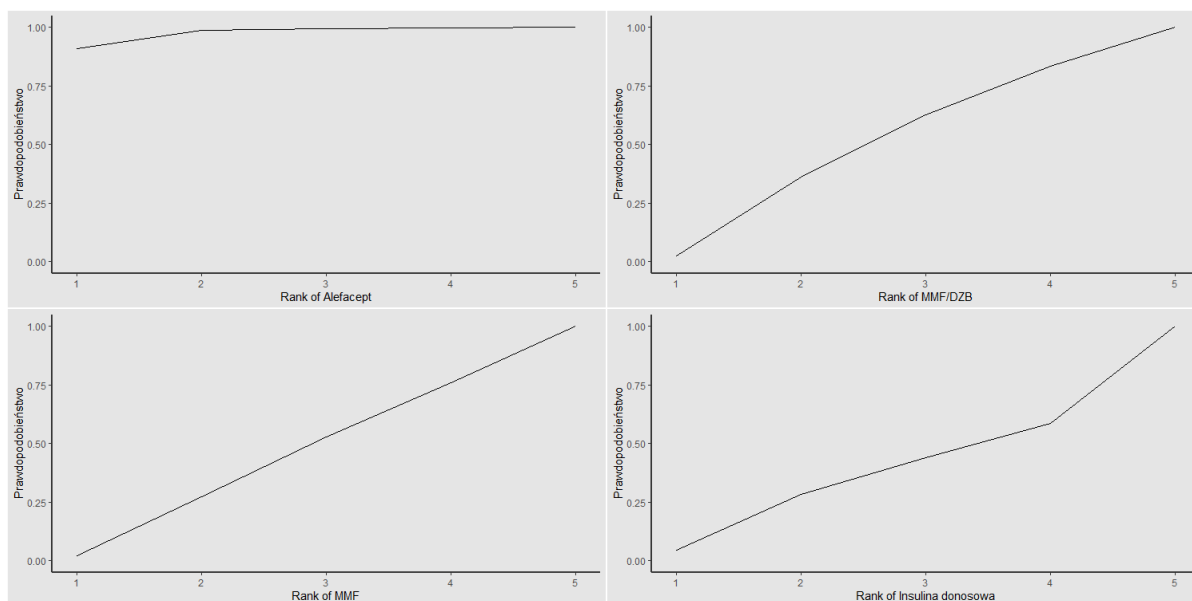


Ryc. 8. Usieciowanie dla porównań 2-letnich

Porównania alternatywnych metod immunoterapii w leczeniu cukrzycy typu I, widocznego na rycinach 9 oraz 10 w postaci rankogramów, dokonano określając prawdopodobieństwo zajęcia określonej rangi przez każdą z form leczenia oraz przedstawienia ich w formie krzywych skumulowanego prawdopodobieństwa. Tabele 2 oraz 3 przedstawiają wartości SUCRA - powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu - bezpośrednio określające całkowitą pozycję interwencji w rankingu, oparte na 1000 symulacji.



Ryc. 9. Krzywe skumulowanego prawdopodobieństwa dla form leczenia porównywanych po 1 roku



Ryc. 10. Krzywe skumulowanego prawdopodobieństwa dla form leczenia porównywanych po 2 latach

Tab. 2. Wartości SUCRA dla form leczenia porównywanych po 1 roku

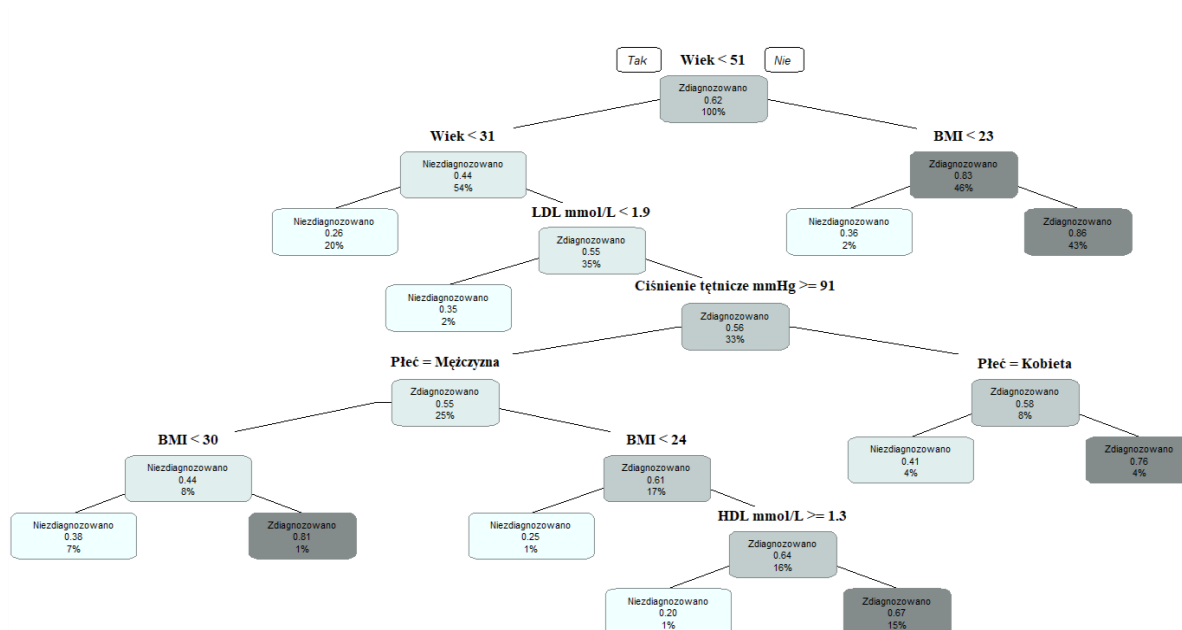
Ranga	Leczenie	SUCRA
I	ATG/G-CSF	0.83
II	Alefacept	0.78
III	Proinsulina (Niska częst.)	0.69
IV	Proinsulina (Wysoka częst.)	0.64
V	Teplizumab	0.61
VI	IL-2 0.25MIU/m <sup>2</sup>	0.56
VII	ATG	0.55
VIII	Rituximab	0.50
IX	IL-2 0.5MIU/m <sup>2</sup>	0.47
X	IL-2 0.125MIU/m <sup>2</sup>	0.32
XI	GAD-Alum	0.28
XII	Grupa kontrolna	0.20
XIII	GAD-Alum/Alum	0.08

Tab. 3. Wartości SUCRA dla form leczenia porównywanych po 2 latach

Ranga	Leczenie	SUCRA
I	Alefacept	0.98
II	MMF/DZB	0.49
III	MMF	0.37
IV	Grupa kontrolna	0.34
V	Insulina donosowa	0.32

## 5.2. CART

Dokładność drzewa klasyfikacyjnego w diagnozowaniu osób wynosiła 72% (95% CI [0.69-0.75]). Wykonano test dwumianowy potwierdzający znaczącą poprawę w skuteczności diagnozowania względem braku stosowania drzewa ( $p < 0.001$ ). Czynniki o największym znaczeniu w klasyfikacji osób chorych na cukrzycę okazały się w następującej kolejności: wiek, płeć, BMI, stężenie LDL, średnie ciśnienie tętnicze oraz stężenie HDL. Swoistość drzewa wynosiła 78%, a czułość 63%. Graficzne przedstawienie drzewa widoczne jest na rycinie 11. Tabela 4 przedstawia rozkład poprawnych i błędnych zdiagnozowań na zbiorze testowym.



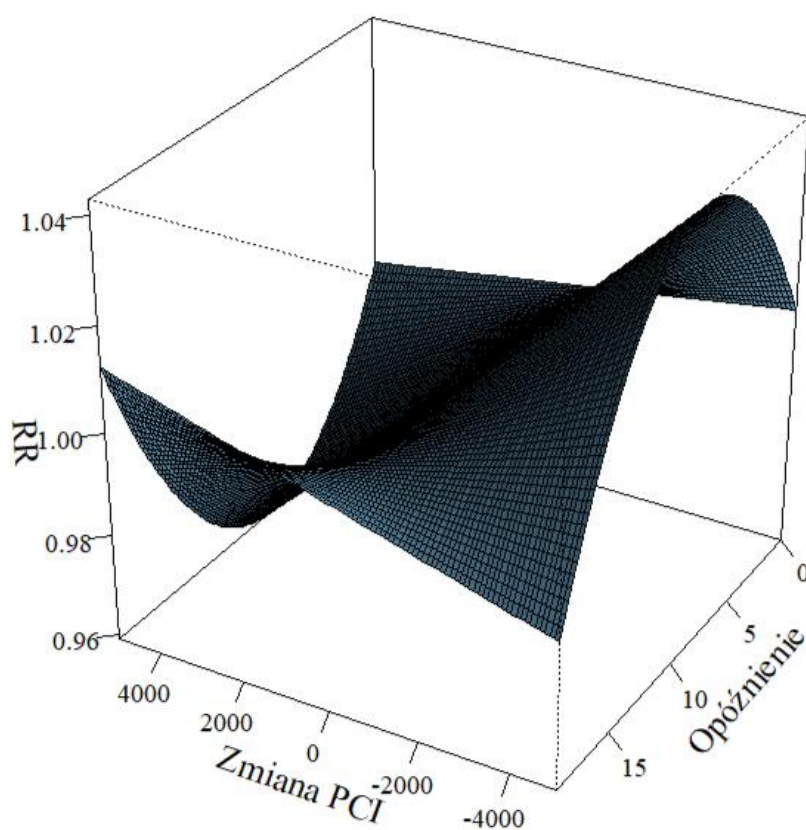
Ryc. 11. Drzewo klasyfikacyjne

Tab. 4. Tabela krzyżowa

Przewidywany wynik	Prawdziwy wynik		$\Sigma$
	Chory	Zdrowy	
Chory	223	129	352
Zdrowy	113	451	584
$\Sigma$	356	580	936

### 5.3. DLM

Całkowity model określający relację między ekspozycją na czynnik, opóźnieniem w czasie oraz zmienną zależną widoczny jest na rycinie 12.

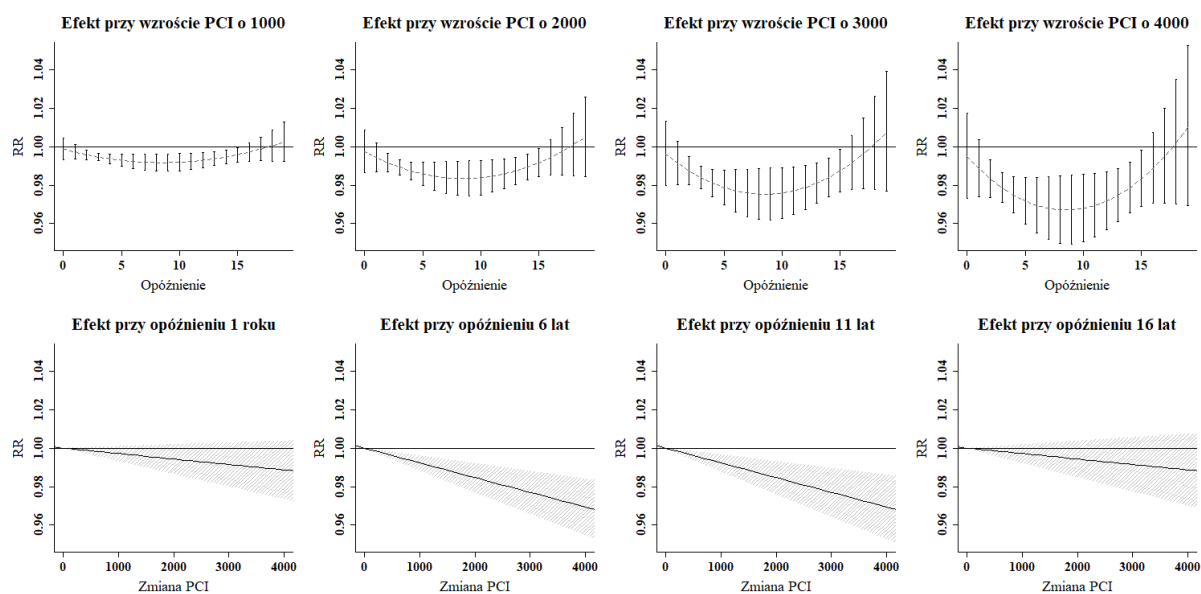


Ryc. 12. Trójwymiarowy model liniowy rozłożonego opóźnienia  
(PCI - średni roczny dochód osobisty; RR - względne ryzyko)

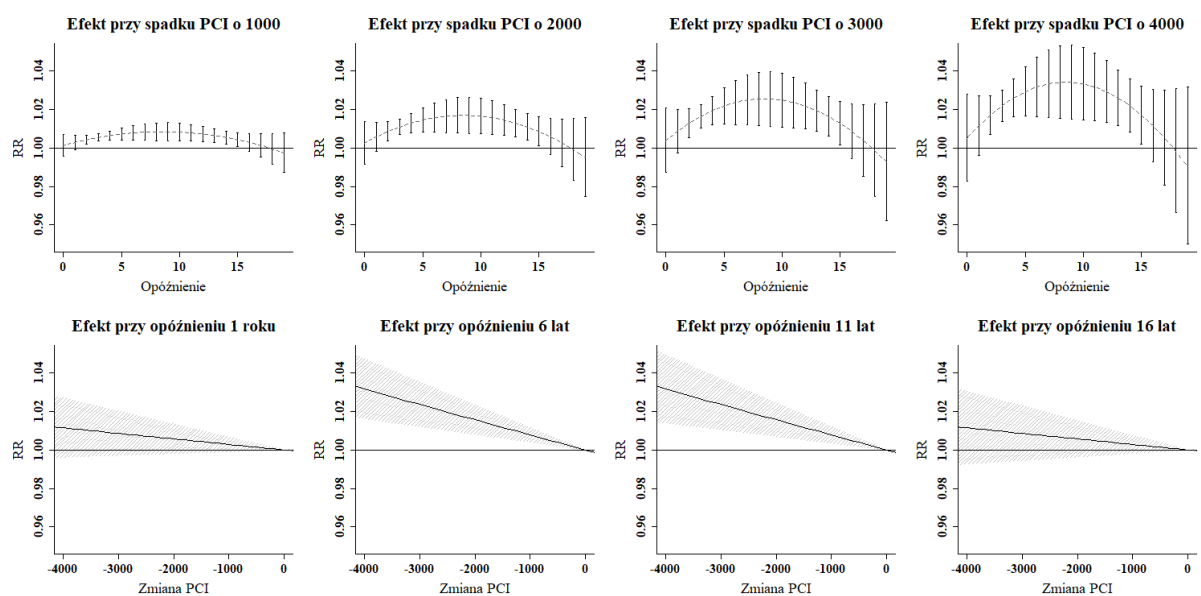


Ryciny 13 oraz 14 przedstawiają przekroje poprzeczne modelu wraz z 95% przedziałami ufności, kolejno dla wzrostu oraz spadku rocznego dochodu osobistego (ang. PCI - Per Capita Income). Wykresy górne przedstawiają zmianę ryzyka (ang. RR - Relative Risk) zachorowania na cukrzycę w czasie, względem początkowej chorobowości przy ekspozycji o określonych wartościach. Przedziały ufności w formie słupkowej uwidaczniają istotność efektu w następujących po sobie latach od czasu ekspozycji. Wykresy dolne prezentują zmiany efektu w określonych latach względem ciągłego przedziału wartości ekspozycji. Ze względu na założony charakter liniowy modelu wartości są symetryczne względem braku ekspozycji.

Zmiana rocznego dochodu osobistego wykazuje negatywną korelację z ryzykiem zachorowania na cukrzycę. Efekt okazuje się istotny statystycznie ( $p < 0.05$ ) od drugiego do piętnastego roku od czasu ekspozycji.



Ryc. 13. Efekt w konkretnych latach przy wzroście PCI



Ryc. 14. Efekt w konkretnych latach przy spadku PCI

## 6. Dyskusja

Praca ta, koncentrując się na walidacji skuteczności różnych form immunoterapii, będącej obiecującą metodą leczenia jak dotąd nieuleczalnej choroby, oraz zbadaniu zależności leżących u podstaw globalnego trendu rosnącej liczby zachorowań na cukrzycę, stanowi wartościowy wkład we współczesną naukę. Nie tylko poszerza ona zbiór badań naukowych o nowe, nieprzebadane dotychczas w ten sposób, przydatne informacje z zakresu postępu w szukaniu niekonwencjonalnych metod leczenia cukrzycy typu I, ale również pozwala na weryfikację powszechnie dostępnych dowodów naukowych z zakresu czynników przyczyniających się do rozwoju epidemiologii cukrzycy, dając swoją obszernością możliwość do przeprowadzenia bardziej wnikliwej dyskusji na ich temat oraz próby znalezienia powiązań między, jak się wydaje, odległymi faktami.

Wbrew pozorom, BMI (ang. Body Mass Index - wskaźnik masy ciała) będący zwykle wyznacznikiem najczęściej się kojarzącej z cukrzycą typu II otyłością, mimo jego znacznego wkładu, nie został wyznaczony jako najistotniejszy czynnik użyty w diagnozowaniu osób dotkniętych tą chorobą. Możliwym wytłumaczeniem tego zjawiska - pomimo popartego licznymi badaniami (Golay i in., 2005; Maggio i in., 2003), niezaprzeczanego znaczenia otyłości w rozwoju cukrzycy typu II - jest jego głębsze powiązanie ze zmiennymi takimi jak płeć oraz wiek, które wyznaczone zostały jako czynniki brane pod uwagę w pierwszej kolejności. BMI będąc miarą uwzględniającą jedynie wzrost oraz masę osób badanych, często okazuje się nieprecyzyjną metodą pomiaru ilości tkanki tłuszczowej. Nie bierze on pod uwagę masy mięśniowej osoby badanej, gęstości kości oraz ogólnej kompozycji ciała poza wcześniej wymienionymi parametrami. Z tego względu jego znaczenie w diagnozie najprawdopodobniej różni się przy różnych zakresach wiekowych oraz płci - osoby starsze oraz kobiety, z uwagi na zwykle mniejszy wysiłek fizyczny, ich anatomię i fizjologię (z podkreśleniem wagi układu hormonalnego), nie posiadają tak gęstej tkanki kostnej, częściej chorują na osteoporozę (De Martinis i in., 2021) oraz posiadają mniej tkanki mięśniowej względem mężczyzn, tym bardziej młodych. Sam wkład czynników, jakimi są płeć oraz wiek, w rozwoju cukrzycy typu II, został potwierdzony licznymi badaniami (Arnetz i in., 2014; Kautzky-Willer i in., 2016; Sattar i in., 2019; Saustika i in., 2012) oraz odpowiednio uzasadniony. Gospodarka hormonalna, będąca specyficzną wobec obu płci, ma

ogromny wpływ na metabolizm energetyczny, skład ciała, funkcjonowanie naczyń krwionośnych oraz reakcje zapalne. Stąd więc jawne jej różnice między płciami lub zaburzenia jej równowagi na skutek wieku mogą stanowić główne źródło zróżnicowania cech kardiometabolicznych wpływających na rozwój cukrzycy typu II. Poza czynnikami biologicznymi, również czynniki psychospołeczne zdają się odpowiadać za różnice w ryzyku zachorowania na cukrzycę, a są one zależne od płci - stres psychospołeczny oraz zawodowy wydaje się wywierać większy wpływ na kobiety, choć przy uwzględnieniu większej ilości badań te wyniki są kontrowersyjne (Gan i in., 2015). Proces starzenia powiązany jest z redukcją mechanizmów kompensacyjnych komórek  $\beta$  trzustki, przyczyniających się do hamowania ich obumierania oraz ochrony ich struktury i funkcjonowania (Meneilly i in., 1999). Starzenie również w nieunikniony sposób przyczynia się do rozwoju insulinooporności poprzez supresję produkcji cytokiny TNF- $\alpha$ , będącej istotnie skorelowaną z działaniem insuliny (Akash i in., 2018; Kirwan i in., 2001), oraz poprzez obniżenie intensywności funkcjonowania mitochondriów (Peterson i in., 2003). Z tego względu i zaburzenia metabolizmu lipidów, wraz z podlegającymi jego kontroli poziomami cholesterolu LDL oraz HDL, są ściśle powiązane z wiekiem, będącym istotnym czynnikiem ryzyka zaburzeń metabolicznych (Sawabe i in., 2009). W pracy wykazano mniejszy, niemniej nadal istotny wkład czynników jakimi są stężenia LDL (ang. Low-Density Lipoprotein - lipoproteiny o niskiej gęstości) oraz HDL (ang. High-Density Lipoprotein - lipoproteiny o wysokiej gęstości) w diagnozie osób chorych na cukrzycę typu II. Pomimo obecnie zakładanej normy stężenia LDL we krwi, która nie powinna przekraczać około 2.5mmol/L, poziomem skrajnym w klasyfikacji drzewa decyzyjnego okazał się już pułap 1.9mmol/L. Niewykluczone, że nawet ogólnie akceptowane poziomy tego cholesterolu, zbliżające się do wartości granicznych ustalonych norm, mogą być pozytywnie skorelowane z podwyższonym ryzykiem zachorowania na cukrzycę. W badaniach przeprowadzonych przez innych badaczy (Gobal i in., 2010) wykazano znaczny wzrost tego typu cholesterolu u osób po 20 roku życia, potwierdzając wcześniej przedstawione powiązania metabolizmu lipidów zależnego od funkcjonowania mitochondriów, które ulegają zaburzeniom wraz z wiekiem. Istotność stężenia HDL była najniższa ze wszystkich czynników branych pod uwagę w klasyfikacji osób chorych na T2DM, a jej przyjęty w strukturze drzewa decyzyjnego pułap 1.3 mmol/L zdaje się nie odbiegać od powszechnie ustalonych norm, które nie powinny być niższe niż 1.3mmol/L w przypadku kobiet oraz 1.0mmol/L u mężczyzn.

Poruszona w pracy, przeanalizowana oddzielnie zależność pomiędzy średnim dochodem przypadającym na mieszkańca (ang. PCI - Per Capita Income) a częstością zachorowań na cukrzycę w populacji USA, zdaje się potwierdzać jej, już przebadany przez innych badaczy (Bird i in., 2015; Connolly i in., 2000; Robbins i in., 2005; Saydah i in., 2010; Xu i in., 2017), kompleksowy w swej naturze charakter spowodowany powiązaniem z wieloma innymi bezpośrednio wpływającymi na występowanie cukrzycy czynnikami. Sam status socjoekonomiczny populacji, którego PCI stanowi ważną składową, można rozpatrywać w oparciu o szerszy zakres czynników, takich jak edukacja oraz rodzaj wykonywanej pracy. Niemniej jednak, wzrost średniego dochodu populacji, zdający się odgrywać jedną z bardziej znaczących w tym zakresie ról, został odwrotnie powiązany z zachorowalnością na cukrzycę w utworzonym w niniejszej pracy modelu. Niezależny od innych czynników, charakter powiązania między tymi zmiennymi, jest potwierdzony w innych badaniach (Bird i in., 2015). Również częściej badany, szerzej określony status socjoekonomiczny wykazuje ten sam charakter powiązania, jaki został przedstawiony w utworzonym modelu DLM. Uzasadnione jest założenie obustronnie oddziałującej relacji między spadkiem PCI, a wzrostem zachorowalności na cukrzycę w populacji, w której ze względu na szerzenie się cukrzycy status socjoekonomiczny zostaje pogorszony z uwagi na pogorszenie stanu zdrowotnego populacji, a tym samym obniżenie skuteczności i szerzenie się niezdolności do pracy. Z kolei spadek PCI wpływa niekorzystnie na dostępność do opieki zdrowotnej dla pacjentów chorujących na cukrzycę. Wykazano nawet, że czynnik ten (tak samo jak i edukacja) jest ważną determinantą ryzyka zgonu związanego z tą chorobą (Saydah i in., 2010), co zdaje się potwierdzać wyżej przedstawioną teorię. Główne czynniki brane pod uwagę w klasyfikacji utworzonego drzewa decyzyjnego przy diagnozowaniu osób chorych na T2DM, takie jak wiek oraz płeć, okazują się mieć znaczący udział w relacji statusu socjoekonomicznego z częstością występowania T2DM w populacji. Istotna, odwrotna zależność między tymi zmiennymi została opisana jako najbardziej widoczna w przedziale wiekowym 40-70 lat (Connolly i in., 2000), co najprawdopodobniej związane jest z wcześniejszym i zwiększonym narażeniem na czynniki ryzyka T2DM wśród osób z obszarów o niskim statusie socjoekonomicznym. Nieoczekiwany związek między ryzykiem cukrzycy wśród kobiet, ale nie mężczyzn, a statusem zawodowym, został wykryty w innych badaniach (Robbins i in., 2008). Co więcej, status zawodowy był również związany z otyłością wśród kobiet, ale nie mężczyzn (Wardle i in., 2002), co odzwierciedla

rzeczywistą różnicę między płciami w sposobie, w jaki status socjoekonomiczny wpływa na ryzyko cukrzycy oraz ukazuje znaczenie jego wielowymiarowej definicji. Interesującą tendencją, wskazaną w pierwszym badającym globalnie związek między cukrzycą a statusem socjoekonomicznym przy użyciu wartości HDI (ang. Human Development Index - wskaźnik rozwoju społecznego) badaniu (Xu i in., 2017), była dodatnia korelacja tych zmiennych w krajach rozwijających się (o niskim średnim dochodzie) oraz ujemna ich korelacja w krajach rozwiniętych. Dodatkowo wykazano zwiększone ryzyko cukrzycy w krajach rozwiniętych w przypadku mężczyzn, sugerując dalsze możliwości badań związku płci i statusu socjoekonomicznego z rozwojem epidemiologii cukrzycy.

Trzema lekami, które wykazały w metaanalizie istotną różnicę, względem próby kontrolnej, w hamowaniu spadku stężenia C-peptydu we krwi osób chorych na cukrzycę typu I, a tym samym wiążącą się z tym skuteczność w hamowaniu destrukcji komórek  $\beta$  trzustki, były następująco zaczynając od najbardziej skutecznych: ATG/G-CSF, Alefacept oraz Teplizumab. Pomimo niewykazania istotnie statystycznej różnicy na wykresach leśnych w leczeniu przy użyciu proinsuliny, obie jej dawki (niska oraz wysoka częstotliwość) uplasowały się na wyższym miejscu w rankingu form leczenia. Warto zaznaczyć, że zabiegi rankingowe nie są pozbawione kontrowersji. Niezależnie od przyjętego modelu (w ramach wnioskowania bayesowskiego lub częstościowego), terapie charakteryzujące się większą niepewnością co do ich szacowanych efektów, częściej mają wyższe prawdopodobieństwo najlepszego rankingu. Z tego względu, nawet w przypadku braku potwierdzenia statystycznej istotności w skuteczności terapii, różnica w rankingu SUCRA może sugerować, że ona istnieje (Daly i in., 2019). Wykorzystanie samego ATG w późniejszych próbach leczenia T1DM przez ten sam zespół badawczy, który podjął się przeprowadzenia badań klinicznych z wykorzystaniem ATG/G-CSF trzy lata wcześniej, z uwagi na znacznie mniejszą wielkość efektu, wskazuje na szczególną skuteczność wynikającą z obecności G-CSF w leczeniu z wykorzystaniem ATG. Wcześniej przeprowadzone badanie z wykorzystaniem samego G-CSF (Gitelman i in., 2013), w którym nie stwierdzono korzyści z leczenia, liczba limfocytów T efektorowych ( $T_{EM}$ ) nie uległa zmianie pomimo znacznego zubożenia wszystkich innych podgrup limfocytów T, w tym regulatorowych ( $T_{reg}$ ), przez co stosunek  $T_{reg}/T_{EM}$  został zmniejszony. Uwzględnione w meta-analizie sieciowej badanie kliniczne, w którym wykorzystywano ATG/G-CSF ujawniło zachowanie limfocytów  $T_{reg}$  - sugeruje ono, że wyższy stosunek  $T_{reg}/T_{EM}$  może

być ważnym biomarkerem korzyści z leczenia. Hipoteza ta, z uwagi na mechanizm działania Alefaceptu przyczyniającego się również to zubożenia limfocytów T regulatorowych pamięci centralnej ( $T_{CM}$ ) oraz  $T_{EM}$ , jest warta uwagi oraz wymaga walidacji w większych badaniach z innymi lekami. Alefacept znacząco zachował endogenną produkcję insuliny, zmniejszył zapotrzebowanie na egzogenną insulinę oraz, co jest zaskakujące, zmniejszył ryzyko poważnych zdarzeń hipoglikemicznych o połowę w ciągu 2-letniego okresu terapii (Rigby i in., 2016). Ciężka, jatrogenna (będąca niekorzystnym następstwem leczenia) hipoglikemia jest dużym ryzykiem związanym z intensywnym leczeniem i prowadzi do znacznej zachorowalności i śmiertelności w T1DM (Fish i in., 2013; Lind i in., 2014). Zdolność terapii do zmniejszenia częstości poważnych hipoglikemii przy jednoczesnym osiągnięciu dobrej kontroli glikemii podczas intensywnego leczenia T1DM może być najważniejszym celem postępu terapeutycznego tej choroby. Wcześniejsze badania kliniczne przeprowadzone z użyciem Teplizumabu oraz Oteliksizumabu, pomimo podobnej w stosunku do Alefaceptu wielkości efektu zachowania C-peptydu, wiązały się z niepożądanymi skutkami ubocznymi, takimi jak CRS (ang. Cytokine Release Syndrome - zespół uwalniania cytokin) oraz reaktywacją EBV (wirus Epsteina-Barr), u znacznego odsetka pacjentów (Herold i in., 2005). Skłoniło to badaczy do testowania niższych dawek tych leków, co skutkowało lepszą tolerancją, ale i utratą skuteczności leczenia T1DM, co odzwierciedlone jest w porównywanym względem Alefaceptu efekcie Teplizumabu. Mimo to, ze względu na jego skuteczność, możliwość przeprowadzania dalszych badań z wykorzystaniem tego leku może przynieść nieoczekiwane większe korzyści w przyszłości.

Niestety, żadna z przebadanych form leczenia, mimo ich skuteczności, nie umożliwiła całkowitego zatrzymania postępującego ubytku masy komórek  $\beta$  trzustki. Tym bardziej odległym celem badań zdaje się być opracowanie formy leczenia, która spowodowałaby przywrócenie naturalnej masy komórek  $\beta$  trzustki sprzed rozpoczęcia T1DM. Stąd też istotność przebiegu czasu od rozpoczęcia immunoterapii skierowanych na leczenie T1DM powinna być ze szczególnością brana pod uwagę, a leki ukierunkowane na długookresowe zahamowanie autoimmunizacji stanowią interesujący kierunek dalszych badań w tym zakresie. Z uwagi na brak przeprowadzonych na tym obszarze badawczym przeglądów systematycznych i meta-analiz, korzystne byłoby również przeprowadzenie ich z uwzględnieniem innego rodzaju wyników badań niż stężenie C-peptydu (takie jak stężenie glikowanej hemoglobiny we krwi (HbA1c), bądź

wskaźniki różnic w funkcjonowaniu układu immunologicznego) w celu uwzględnienia innych prac badawczych, co umożliwiłoby porównanie skuteczności form leczenia w szerszym zakresie oraz dało szansę na skuteczniejsze ukierunkowanie przyszłych badań nad T1DM. Więcej badań dotyczących mechanizmów patofizjologicznych oraz powikłań T2DM, stanowiący najbardziej powszechny typ cukrzycy, może przyczynić się do bardziej spersonalizowanej opieki diabetologicznej w przyszłości oraz zaprzestania, a może i nawet odwrócenia, globalnego trendu wzrostu częstości występowania cukrzycy.



## 7. Wnioski

- Następstwa działania dwóch form leczenia plasujących się na najwyższych miejscach w rankingu SUCRA wskazują na potencjalny związek między wyższym stosunkiem  $T_{reg}/T_{EM}$ , a skutecznością immunoterapii w leczeniu cukrzycy typu I.
- Długotrwały, nienatychmiastowy efekt zmiany ryzyka zachorowania na cukrzycę wskutek zmiany w średnim rocznym dochodzie przypadającym na mieszkańca może mieć uzasadnienie w bezpośrednim powiązaniu tego czynnika ze zmianą nawyków żywieniowych - jest ona istotnym czynnikiem ryzyka cukrzycy typu II, stanowiącej najpowszechniejszy typ cukrzycy, a jej rozwój trwa latami, przy czym diagnoza osób chorych zwykle zachodzi na etapie odczuwalnych objawów chorobowych, przez co będący tego następstwem efekt zmian częstości zachorowań na cukrzycę jest wyraźnie dostrzegalny oraz zachodzi z opóźnieniem.
- Największa istotność wieku oraz płci w modelu użytym do identyfikacji zestawów cech fizjologicznych, w oparciu o które można skuteczniej przeprowadzać diagnozę cukrzycy typu II, świadczy o kompleksowym charakterze powiązań tych zmiennych z fizjologią układu krążenia oraz rozwoju cukrzycy typu II, w których pełnią one nadrzędną rolę.

## 8. Spis literatury

1. Ahn, E., & Kang, H. (2018). Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean journal of anesthesiology*, 71(2), 103-112.
2. Akash, M. S. H., Rehman, K., & Liaqat, A. (2018). Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of cellular biochemistry*, 119(1), 105-110.
3. Alam, S., Hasan, M. K., Neaz, S., Hussain, N., Hossain, M. F., & Rahman, T. (2021). Diabetes Mellitus: insights from epidemiology, biochemistry, risk factors, diagnosis, complications and comprehensive management. *Diabetology*, 2(2), 36-50.
4. Alhadj Ali, M., Liu, Y. F., Arif, S., Tatovic, D., Shariff, H., Gibson, V. B., ... & Dayan, C. M. (2017). Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new-onset type 1 diabetes. *Science translational medicine*, 9(402), eaaf7779.
5. Almon, S. (1965). The distributed lag between capital appropriations and expenditures. *Econometrica: Journal of the Econometric Society*, 178-196.
6. Anzures-Cabrera, J., & Higgins, J. P. (2010). Graphical displays for meta-analysis: an overview with suggestions for practice. *Research synthesis methods*, 1(1), 66-80.
7. Arnetz, L., Ekberg, N. R., & Alvarsson, M. (2014). Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 409-420.
8. Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., & Evangelou, E. (2018). Risk factors for type 2 diabetes mellitus: an exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PloS one*, 13(3), e0194127.
9. Bird, Y., Lemstra, M., Rogers, M., & Moraros, J. (2015). The relationship between socioeconomic status/income and prevalence of diabetes and associated conditions: a cross-sectional population-based study in Saskatchewan, Canada. *International journal for equity in health*, 14(1), 1-8.
10. Breiman, L., Friedman, J.H., Olshen, R.A. & Stone, C.J. (1984). Classification and Regression Trees. Belmont: Wadsworth.

11. Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P., & Rothstein, H. R. (2021). *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons.
12. Carey, V. J., Walters, E. E., Colditz, G. A., Solomon, C. G., Willet, W. C., Rosner, B. A., ... & Manson, J. E. (1997). Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women: the Nurses' Health Study. *American journal of epidemiology*, 145(7), 614-619.
13. Chalmers, I. (2005, September). The scandalous failure of scientists to cumulate scientifically. In *Abstract to paper presented at: Ninth World Congress on Health Information and Libraries* (pp. 20-23).
14. Connolly, V., Unwin, N., Sherriff, P., Bilous, R., & Kelly, W. (2000). Diabetes prevalence and socioeconomic status: a population based study showing increased prevalence of type 2 diabetes mellitus in deprived areas. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 54(3), 173-177.
15. Crombie, I. K., & Davies, H. T. (2009). What is meta-analysis. *What is*, 1(8).
16. Crowther, M., Lim, W., & Crowther, M. A. (2010). Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 116(17), 3140-3146.
17. Daly, C. H., Neupane, B., Beyene, J., Thabane, L., Straus, S. E., & Hamid, J. S. (2019). Empirical evaluation of SUCRA-based treatment ranks in network meta-analysis: quantifying robustness using Cohen's kappa. *Bmj Open*, 9(9), e024625.
18. Delgado, E., Perez-Basterrechea, M., Suarez-Alvarez, B., Zhou, H., Revuelta, E. M., Garcia-Gala, J. M., ... & Zhao, Y. (2015). Modulation of autoimmune T-cell memory by stem cell educator therapy: phase 1/2 clinical trial. *EBioMedicine*, 2(12), 2024-2036.
19. Deshpande, A. D., & Harris-Hayes, M. (2008). Schootman: Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *M Phys Ther*, 88, 1254-1264.
20. De Martinis, M., Sirufo, M. M., Polsinelli, M., Placidi, G., Di Silvestre, D., & Ginaldi, L. (2021). Gender differences in osteoporosis: A single-center observational study. *The world journal of men's health*, 39(4), 750.
21. Dias, S., & Caldwell, D. M. (2019). Network meta-analysis explained.
22. Dimas, A. S., Lagou, V., Barker, A., Knowles, J. W., Mägi, R., Hivert, M. F., ... & Magic Investigators. (2014). Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes*, 63(6), 2158-2171.

23. Efron, B., Tibshirani, R., Johnstone, I. & Hastie, T. (2004). *Least angle regression. The Annals of Statistics*, 32(2), 407–499.
24. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in metaanalysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629–624.
25. Fish, L., Heller, S. R., Rodriguez, H., Rosenzweig, J., & Vigersky, R. (2013). Hypoglycemia and diabetes. *Diabetes Care*, 36(5), 1384-1395.
26. Furlanos, S., Perry, C., Gellert, S. A., Martinuzzi, E., Mallone, R., Butler, J., ... & Harrison, L. C. (2011). Evidence that nasal insulin induces immune tolerance to insulin in adults with autoimmune diabetes. *Diabetes*, 60(4), 1237-1245.
27. Frumento, D., Ben Nasr, M., El Essawy, B., D’Addio, F., Zuccotti, G. V., & Fiorina, P. (2017). Immunotherapy for type 1 diabetes. *Journal of endocrinological investigation*, 40, 803-814.
28. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., ... & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.
29. Gan, Y., Yang, C., Tong, X., Sun, H., Cong, Y., Yin, X., ... & Lu, Z. (2015). Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occupational and environmental medicine*, 72(1), 72-78.
30. Gasparrini, A., Armstrong, B., & Kenward, M. G. (2010). Distributed lag non-linear models. *Statistics in medicine*, 29(21), 2224-2234.
31. Gasparrini A. (2011). Distributed Lag Linear and Non-Linear Models in R: The Package dlnm. *Journal of statistical software*, 43(8), 1–20.
32. Gasparrini, A. (2016). Modelling lagged associations in environmental time series data: a simulation study. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 27(6), 835.
33. Gilbert, R., Salanti, G., Harden, M., & See, S. (2005). Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. *International journal of epidemiology*, 34(4), 874-887.
34. Gitelman, S. E., Gottlieb, P. A., Rigby, M. R., Felner, E. I., Willi, S. M., Fisher, L. K., ... & Ehlers, M. R. (2013). Antithymocyte globulin treatment for patients with recent-onset type 1 diabetes: 12-month results of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 1(4), 306-316.
35. Gopal, F. A., & Mehta, J. L. (2010). Management of dyslipidemia in the elderly population. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 4(6), 375-383.

36. Golay, A., & Ybarra, J. (2005). Link between obesity and type 2 diabetes. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 19(4), 649-663.
37. Gottlieb, P. A., Quinlan, S., Krause-Steinrauf, H., Greenbaum, C. J., Wilson, D. M., Rodriguez, H., ... & Type 1 Diabetes TrialNet MMF/DZB Study Group. (2010). Failure to preserve  $\beta$ -cell function with mycophenolate mofetil and daclizumab combined therapy in patients with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes care*, 33(4), 826-832.
38. Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2014). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice*, 103(2), 137-149.
39. Haidich A. B. (2010). Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*, 14(Suppl 1), 29–37.
40. Hajat, S., Armstrong, B. G., Gouveia, N., & Wilkinson, P. (2005). Mortality displacement of heat-related deaths: a comparison of Delhi, São Paulo, and London. *Epidemiology*, 613-620.
41. Haller, M. J., Atkinson, M. A., & Schatz, D. (2005). Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatric Clinics*, 52(6), 1553-1578.
42. Haller, M. J., Gitelman, S. E., Gottlieb, P. A., Michels, A. W., Rosenthal, S. M., Shuster, J. J., ... & Schatz, D. A. (2015). Anti-thymocyte globulin/G-CSF treatment preserves  $\beta$  cell function in patients with established type 1 diabetes. *The Journal of clinical investigation*, 125(1), 448-455.
43. Haller, M. J., Schatz, D. A., Skyler, J. S., Krischer, J. P., Bundy, B. N., Miller, J. L., ... & Greenbaum, C. J. (2018). Low-dose anti-thymocyte globulin (ATG) preserves  $\beta$ -cell function and improves HbA1c in new-onset type 1 diabetes. *Diabetes care*, 41(9), 1917-1925.
44. Herold, K. C., Gitelman, S. E., Masharani, U., Hagopian, W., Bisikirska, B., Donaldson, D., ... & Bluestone, J. A. (2005). A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3 $\gamma$ 1 (Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes*, 54(6), 1763-1769.
45. Herold, K. C., Gitelman, S. E., Willi, S. M., Gottlieb, P. A., Waldron-Lynch, F., Devine, L., ... & Bluestone, J. A. (2013). Teplizumab treatment may improve C-peptide responses in participants with type 1 diabetes after the new-onset period: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 56, 391-400.

46. Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. John Wiley & Sons.
47. Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G., Liu, S., Solomon, C. G., & Willett, W. C. (2001). Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *New England journal of medicine*, 345(11), 790-797.
48. Hussain, N., Hussain, F., Bhandari, M., & Morshed, S. (2011). Systematic reviews and meta-analysis. *Evidence-Based Orthopedics*, 25-29.
49. Islam, M. M., Ferdousi, R., Rahman, S., & Bushra, H. Y. (2020). Likelihood prediction of diabetes at early stage using data mining techniques. In *Computer vision and machine intelligence in medical image analysis* (pp. 113-125). Springer, Singapore.
50. Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., ... & Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.
51. Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., & Pacini, G. (2016). Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine reviews*, 37(3), 278-316.
52. Kavitha, K., & Sarojamma, R. M. (2012). Monitoring of diabetes with data mining via CART Method. *International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering*, 2(11), 157-162.
53. Kirwan, J. P., Krishnan, R. K., Weaver, J. A., Del Aguila, L. F., & Evans, W. J. (2001). Human aging is associated with altered TNF- $\alpha$  production during hyperglycemia and hyperinsulinemia. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 281(6), E1137-E1143.
54. Last, J. M. (1988). What is" clinical epidemiology?". *Journal of Public Health Policy*, 9(2), 159-163.
55. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 1997;127:820–826.
56. Lind, M., Svensson, A. M., Kosiborod, M., Gudbjörnsdottir, S., Pivodic, A., Wedel, H., ... & Rosengren, A. (2014). Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 371(21), 1972-1982.
57. Loh, W. and Yin. 2014. "Fifty Years of Classification and Regression Trees.". *International Statistical Review*, 82(3), 329-348.

58. Lynch, J., Helmrigh, S. P., Lakka, T. A., Kaplan, G. A., Cohen, R. D., Salonen, R., & Salonen, J. T. (1996). Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Archives of internal medicine*, 156(12), 1307-1314.
59. Maggio, C. A., & Pi-Sunyer, F. X. (2003). Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 32(4), 805-822.
60. Mbuagbaw, L., Rochwerg, B., Jaeschke, R., Heels-Andsell, D., Alhazzani, W., Thabane, L., & Guyatt, G. H. (2017). Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Systematic reviews*, 6, 1-5.
61. McCarthy, M. I. (2010). Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *New England Journal of Medicine*, 363(24), 2339-2350.
62. Meneilly, G. S., & Elliott, T. H. O. M. A. S. (1999). Metabolic alterations in middle-aged and elderly obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 22(1), 112-118.
63. Nikolakopoulou, A., Mavridis, D., & Salanti, G. (2014). Demystifying fixed and random effects meta-analysis. *BMJ Ment Health*, 17(2), 53-57.
64. Paschou, S. A., Vartholomatos, G., Dova, L., Kolaitis, N., Giotaki, E., Tsatsoulis, A., & Papadopoulos, G. K. (2008, September). Distinctive differences in the phenotypic characteristics of Tregs of newly-diagnosed type I diabetics, long-standing patients, relatives and controls. In *Diabetologia* (Vol. 51, pp. S238-S238). 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA: SPRINGER.
65. Paschou, S., Vartholomatos, G., Kolaitis, N., Papadopoulos, G., & Tsatsoulis, A. (2010, April). Quantitative and qualitative changes in T regulatory lymphocytes (Tregs) in newly-diagnosed patients with type 1 diabetes. In *Endocrine Abstracts* (Vol. 22). Bioscientifica.
66. Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P., & Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine connections*, 7(1), R38.
67. Pescovitz, M. D., Greenbaum, C. J., Krause-Steinrauf, H., Becker, D. J., Gitelman, S. E., Goland, R., ... & Skyler, J. S. (2009). Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *New England Journal of Medicine*, 361(22), 2143-2152.

68. Petersen, K. F., Befroy, D., Dufour, S., Dziura, J., Ariyan, C., Rothman, D. L., ... & Shulman, G. I. (2003). Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*, 300(5622), 1140-1142.
69. Podgorelec, V., Kokol, P., Stiglic, B., & Rozman, I. (2002). Decision trees: an overview and their use in medicine. *Journal of medical systems*, 26, 445-463.
70. Rashid, A. (2020). Diabetes dataset. *Mendeley Data*, 1.
71. Rigby, M. R., DiMeglio, L. A., Rendell, M. S., Felner, E. I., Dostou, J. M., Gitelman, S. E., ... & Ehlers, M. R. (2013). Targeting of memory T cells with alefacept in new-onset type 1 diabetes (T1DAL study): 12 month results of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 1(4), 284-294.
72. Rigby, M. R., Harris, K. M., Pinckney, A., DiMeglio, L. A., Rendell, M. S., Felner, E. I., ... & Ehlers, M. R. (2016). Alefacept provides sustained clinical and immunological effects in new-onset type 1 diabetes patients. *The Journal of clinical investigation*, 125(8), 3285-3296.
73. Robbins, J. M., Vaccarino, V., Zhang, H., & Kasl, S. V. (2005). Socioeconomic status and diagnosed diabetes incidence. *Diabetes research and clinical practice*, 68(3), 230-236.
74. Rosenzweig, M., Salet, R., Lorenzon, R., Tchitchek, N., Roux, A., Bernard, C., ... & Klatzmann, D. (2020). Low-dose IL-2 in children with recently diagnosed type 1 diabetes: a Phase I/II randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *Diabetologia*, 63, 1808-1821.
75. Sattar, N., Rawshani, A., Franzén, S., Rawshani, A., Svensson, A. M., Rosengren, A., ... & Gudbjörnsdóttir, S. (2019). Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks: findings from the Swedish National Diabetes Registry. *Circulation*, 139(19), 2228-2237.
76. Sawabe, M., Tanaka, N., Nakahara, K. I., Hamamatsu, A., Chida, K., Arai, T., ... & Matsushita, S. (2009). High lipoprotein (a) level promotes both coronary atherosclerosis and myocardial infarction: a path analysis using a large number of autopsy cases. *Heart*, 95(24), 1997-2002.
77. Saydah, S., & Lochner, K. (2010). Socioeconomic status and risk of diabetes-related mortality in the US. *Public health reports*, 125(3), 377-388.



78. Schardt, C., Adams, M. B., Owens, T., Keitz, S., & Fontelo, P. (2007). Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC medical informatics and decision making*, 7, 1-6.
79. Schellenberg, E. S., Dryden, D. M., Vandermeer, B., Ha, C., & Korownyk, C. (2013). Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 159(8), 543-551.
80. Schwartz, J. (2000). The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology*, 11(3), 320-326.
81. Shim, S., Yoon, B. H., Shin, I. S., & Bae, J. M. (2017). Network meta-analysis: application and practice using Stata. *Epidemiology and health*, 39.
82. Steiner, D. F. (2011). Adventures with Insulin in the Islets of Langerhans. *Journal of Biological Chemistry*, 286(20), 17399–17421. doi:10.1074/jbc.x111.244764
83. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in metaanalysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:1046–1045.
84. Suastika, K., Dwipayana, P., Semadi, M. S., & Kuswardhani, R. T. (2012). Age is an important risk factor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *Glucose Tolerance*, 5, 67-80.
85. Suryasa, I. W., Rodríguez-Gámez, M., & Koldoris, T. (2021). Health and treatment of diabetes mellitus. *International Journal of Health Sciences*, 5(1).
86. Thompson, K. A., & Kanamarlapudi, V. (2013). Type 2 diabetes mellitus and glucagon like peptide-1 receptor signalling. *Clinical & Experimental Pharmacology*, 3(04).
87. Wahren, J., Kallas, Å., & Sima, A. A. (2012). The clinical potential of C-peptide replacement in type 1 diabetes. *Diabetes*, 61(4), 761-772.
88. Venkatasamy, V. V., Pericherla, S., Manthuruthil, S., Mishra, S., & Hanno, R. (2013). Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 7(8).
89. Virtanen, S. M., Saukkonen, T., Savilahti, E., Ylönen, K., Räsänen, L., Aro, A., ... & Varimo, P. (1994). Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. *Diabetologia*, 37, 381-387.

90. Wallace, J. (2012). Understanding the science of synthesis. *Advances in psychiatric treatment*, 18(2), 102-108.
91. Wardle, J., Waller, J., & Jarvis, M. J. (2002). Sex differences in the association of socioeconomic status with obesity. *American journal of public health*, 92(8), 1299-1304.
92. Weinstein, A. R., Sesso, H. D., Lee, I. M., Cook, N. R., Manson, J. E., Buring, J. E., & Gaziano, J. M. (2004). Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women. *Jama*, 292(10), 1188-1194.
93. Weiss, M., Steiner, D. F., & Philipson, L. H. (2015). Insulin biosynthesis, secretion, structure, and structure-activity relationships.
94. Werrett, D. K., Bundy, B., Becker, D. J., DiMeglio, L. A., Gitelman, S. E., Goland, R., ... & Skyler, J. S. (2011). Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomised double-blind trial. *The Lancet*, 378(9788), 319-327.
95. Willems, J. P., Saunders, J. T., Hunt, D. E., & Schorling, J. B. (1997). Prevalence of coronary heart disease risk factors among rural blacks: a community-based study. *Southern medical journal*, 90(8), 814-820.
96. Wolfson, J., & Venkatasubramanian, A. (2018). Branching out: use of decision trees in epidemiology. *Current Epidemiology Reports*, 5, 221-229.
97. Xie, Z., Chang, C., Huang, G., & Zhou, Z. (2020). The role of epigenetics in type 1 diabetes. *Epigenetics in Allergy and Autoimmunity*, 223-257.
98. Xu, Z., Yu, D., Yin, X., Zheng, F., & Li, H. (2017). Socioeconomic status is associated with global diabetes prevalence. *Oncotarget*, 8(27), 44434.
99. Zanobetti, A., Schwartz, J., Samoli, E., Gryparis, A., Touloumi, G., Atkinson, R., ... & Katsouyanni, K. (2002). The temporal pattern of mortality responses to air pollution: a multicity assessment of mortality displacement. *Epidemiology*, 87-93.
100. Zhang, H., Colclough, K., Gloyn, A. L., & Pollin, T. I. (2021). Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 131(3).

#### Internet

1. <https://www.cdc.gov> (dostęp 15 styczeń 2023)
2. <https://fred.stlouisfed.org> (dostęp 15 styczeń 2023)



Wyrażam zgodę na udostępnienie mojej pracy w czytelniach Biblioteki SGGW  
w tym w Archiwum Prac Dyplomowych SGGW

.....  
(czytelny podpis autora pracy)