



UNIwersYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych

Kierownik: dr hab. n. med. Ewa Barg

Recenzja rozprawy doktorskiej

Iek. Dorota Charemska

„Analiza wybranych czynników demograficznych, antropometrycznych i klinicznych oraz analiza schematów leczenia dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w latach 2000-2018”.

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Barbara Głowińska-Olszewska

Praca została wykonana w Klinice Pediatrii Wydziału Nauk Medycznych

Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy w Olsztynie

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hyperglikemią, wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hyperglikemia powoduje zaburzenie czynności i niewydolności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. U dzieci i młodzieży zdecydowanie najczęściej występuje cukrzyca typu 1, której często przy postawieniu rozpoznania towarzyszy kwasica ketonowa.

Doktorantka przygotowała jako rozprawę doktorską analizę czynników zewnętrznych (demograficznych, antropometrycznych oraz klinicznych), ale także analizę schematów leczenia dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 na przestrzeni blisko 20 lat (2000-2018 r.)

Z zainteresowaniem przeczytałam Wstęp, w którym Autorka przedstawiła zagadnienia związane z cukrzycą. Niejasny pozostaje fakt epidemiologii tej choroby. Autorka napisała, że

liczba osób chorujących na cukrzycę w ostatnich latach (dwudziestolecie) potroiła się., podając, że w 2020 liczba chorych na cukrzycę wynosiła na świecie około 151 mln osób, w 2019 roku to 463 mln osób.

Doktorantka scharakteryzowała cukrzycę typu 1 jako najczęściej występującą w młodym wieku, jej występowanie, zapadalność w Polsce. Opisała wpływ m.in. witaminy D, obciążenie rodzinne, przebyte infekcje. Omówiła cele leczenia cukrzycy typu 1 zgodnie z zaleceniami PTD 2021, powikłania ostre, w tym kwasicę ketonową, i przewlekłe występujące w tej chorobie. Zwróciła uwagę także na możliwość wystąpienia remisji. Opisane przez Autorkę nowoczesne sposoby monitorowania i leczenia cukrzycy wiążą się ze znacznie większymi możliwościami wyrównania metabolicznego.

Celem rozprawy była praca jest ocena stanu klinicznego pacjentów w momencie rozpoznania choroby, analiza parametrów demograficznych, klinicznych oraz analiza schematów leczenia i realizacji obowiązujących zaleceń dotyczących leczenia pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w okresie od 2000 roku do 2018 roku.

Do osiągnięcia celów badawczych Autorka przeprowadziła analizy:

1. opracowania zmienności, na przestrzeni 19 lat, parametrów demograficznych, klinicznych i biochemicznych u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1
2. postępowania farmakologicznego w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1
3. porównania stosowanego leczenia z dostępnymi standardami.
4. oceny długofalowego leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1
5. czynników wpływających na okres remisji, dawki insuliny i wyrównanie metaboliczne w odniesieniu do wstępnych parametrów demograficznych, klinicznych i biochemicznych w momencie zachorowania na cukrzycę typu 1.

W rozdziale 3 opisała grupę badaną, podała kryteria włączenia i wyłączenia do badania oraz zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Warmińsko-Mazurskim w Olsztynie(uchwała nr 8/2019.)

Do badań Doktorantka zakwalifikowała 687 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, leczonych w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym w Olsztynie, zamieszkałych w województwie Warmińsko-Mazurskim.

Pacjenci zostali podzieleni na 4 grupy wiekowe: 0-5 lat, 6-10 lat, 11-14 lat i 15-18 lat. Drugi podział został dokonany ze względu na datę zachorowania na okresy 3 letnie i obejmował 6

grup: 2000-2002; 2003-2005; 2006-2008; 2009-2011; 2012-2014; grupa 6 zachorowanie w latach 2015-2018 obejmowała okres 4 letni.

Doktorantka przeanalizowała dokumentację medyczną 687 pacjentów z pobytu w oddziale, dodatkowo przeanalizowała grupę pacjentów, u których wystąpiła kwasica ketonowa w momencie rozpoznania. Dodatkowo przeanalizowała dokumentację z Poradni Cukrzycowej do roku po wypisaniu z oddziału, oceniając występowanie remisji, zapotrzebowanie na insulinę i sposób leczenia. Wszystkie dane odniosła do wstępnych danych z początków choroby.

W rozdziale 6 Autorka przedstawiła charakterystykę 705 pacjentów hospitalizowanych w latach 2000-2018, z grupy tej do dalszej analizy zakwalifikowała 687. Przedstawiła ilość zachorowań w poszczególnych latach, także z podziałem ze względu na wiek zachorowania, wykazując, że cukrzyca ujawnia się najczęściej w grupie dzieci 6-10lat, 10-14 lat w grupie dzieci poniżej 5 roku życia. W grupie dziewcząt cukrzyca ujawniała się przed 10 r.ż., natomiast u chłopców po 10 r.ż.. Autorka zwróciła uwagę, że z biegiem lat cukrzyca ujawnia się u coraz młodszych dzieci, co więcej ponad 60% pacjentów jest obciążonych rodzinie cukrzycą, dodatkowo blisko 2-krotnie częściej choroba ujawnia się u mieszkańców miast, w okresie jesienno-zimowym.

W rozdziale 7 Autorka przedstawiła dane dotyczące początku choroby. Dzieci przyjmowane były najczęściej przyjmowane do szpitala w stanie dobrym, odsetek pacjentów w stanie ciężkim się i odwodnieniem zmniejszał na przestrzeni lat. Wykazała również pomyłki diagnostyczne, które wpływały na opóźnienie postawienia rozpoznania. Analizowała również czas występowania objawów cukrzycy, stwierdzając dłuższy czas ich występowania u dziewczynek niż u chłopców, ale co bardzo istotne czas ten zmniejszała się w kolejnych okresach, był najkrótszy u najmłodszych dzieci. W badanej grupie ponad 40% dzieci wykazywało ponad 5 objawów charakterystycznych dla cukrzycy. Autorka stwierdziła dodatkowe choroby współwystępujące w momencie rozpoznania, najczęściej było to grzybicze zapalenie błon śluzowych. Nie stwierdzono na przestrzeni lat wzrostu ilości towarzyszących chorób autoimmunizacyjnych.

W rozdziale 8 Autorka analizowała wyniki badań laboratoryjnych w momencie przyjęcia (glikemii, gazometrii, parametry kwasicy ketonowej, jonogramu, HbA1c, ketonurii), występowanie przeciwciał Anty GAD, ICA IA2 oraz c-peptydu, wit.D. Stwierdziła, że w momencie rozpoznania na przestrzenie lat podwyższone stężenie glukozy w momencie

rozpoznanie było zbliżone (ponad 400 mg/dl), młodsze dzieci (poniżej 5 roku życia) wykazywały mniejsze zaburzenia gazometrii, ponad 30% dzieci wykazywało pH mniejsze niż 7,30, a ciężka kwasica ketonowa częściej występowała u dziewczynek. Stężenie HbA1c w momencie rozpoznania było wysokie ale jej wartość obniżyła się z ponad 13% na ponad 11% na przestrzeni lat. Wartości stężenia wit.D były u ponad 80% obniżone w stosunku do wartości rekomendowanych, przede wszystkim u starszych dzieci, natomiast stężenie c-peptydu było najniższe u najmłodszych dzieci.

W rozdziale 9 Autorka podsumowała powikłania występującej kwasicy ketonowej, w tym obrzęk mózgu, hipokaliemię, neuroglikopenię, infekcję dróg oddechowych, objawy jelitowe, zespół SIADH, zaburzenia zachowania. W badanej grupie u ponad 20% dzieci z kwasicą ketonową wystąpiły zaburzenia zachowania, co wydaje się być związane z zaburzeniami metabolicznymi w OUN.

Zdaniem Recenzenta jest to bardzo ważne spostrzeżenie, gdyż wymaga od lekarzy zajmujących się leczeniem kwasicy ketonowej w cukrzycy bardzo skrupulatnego prowadzenie terapii, tak by w rozsądny sposób nie pogłębiać zaburzeń metabolicznych OUN. Jest to istotne, gdyż rzutuje to na dalszy rozwój młodego człowieka.

W rozdziale 10 Doktorantka analizowała leczenie kwasicy ketonowej u 599 z 687 pacjentów. Stwierdziła, że na przestrzeni lat czas podania insuliny dożylnie skrócił się, aczkolwiek pozostał najdłuższy u najmłodszych (do 5 r. życia) dzieci. Zmniejszyła się dawka insuliny podawanej dożylnie. (z 0,07 do 0,04j/kg m.c), oraz insuliny podawanej podskórnie po zakończonym leczeniu kwasicy(1,06j/kg mc. do 0,93 j/kg mc). Ciekawego spostrzeżenia dokonała Autorka stwierdzając, że zapotrzebowanie na insulinę w przeddzień wypisu u dziewczynek w porównaniu do chłopców oraz dzieci wiejskich w porównaniu do miejskich jest wyższe. W kwasicy ketonowej w badanej grupie istotnie zmniejszyła się liczba pacjentów wymagających podawania wodorowęglanów, w latach 2015-2018 wodorowęglanów nie podano żadnemu pacjentowi.

Doktorantka przeprowadziła szczegółową analizę leczenia insuliną i płynami w pierwszych 2 godzinach leczenia kwasicy ketonowej, wykazując różnice w terapii.

W rozdziale 11 oceniono żywienie doustne w trakcie leczenia dożylnego w 1 dobie leczenia kwasicy ketonowej, wykazując możliwość wprowadzenia posiłku doustnego nie wcześniej niż po 15 godzinach leczenia, zależnie od kwasicy i poczucia głodu.

Język i styl pracy są poprawne, pomimo zdarzających się „lapsusów” językowych (s.13., s.17.,s.18, s.21,s.26,s 27). Specjalnego podkreślenia wymaga strona edytorska pracy, liczne wykresy i tabele zostały bardzo starannie przygotowane, a zastosowanie kolorów, znacznie zwiększa przejrzystość prezentowanych wyników. Dodatkowo podsumowanie po każdym podrozdziale pozwala na wyłuskanie najważniejszych wyników badań.

Wykorzystany w pracy do obliczeń program statystyczny Statistica 13PL wystarczająco pozwolił na zobiektywizowanie uzyskanych wyników badań.

Zgłaszane przez recenzenta uwagi nie wpływają na ocenę przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej, nie umniejszają jej wartości. Uzyskane wyniki badań mają ogromny aspekt praktyczny, pozwalają ocenić zmiany jakie dokonały się w diabetologii w ostatnich 20-25 latach. Prowadzenie odpowiedniej edukacji zarówno wśród lekarzy rodzinnych , lekarzy pediatrów, a także studentów wpłynęło na zmianę oceny pacjenta, znacznie wcześniejsze czy podejrzenie czy postawienia rozpoznania cukrzycy, co spowodowało, że dzieci ze świeżo ujawnioną cukrzycą były przyjmowane w znacznie lepszym stanie metabolicznym niż kilkanaście lat wcześniej. Warto byłoby wyniki tych badań rozpowszechnić, szczególnie wśród lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.

Co prawda nasze doświadczenia z pandemii zaburzyły ten obraz, ale Doktorantka analizowała lata 2000-2018, jeszcze przed pandemią.

W podsumowaniu: stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Dorota Charemska spełnia wymogi stawiane rozprawie doktorskiej zawarte w art.13 Ustawy o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki(Dz.U nr.65 poz.595 z późn.zm) oraz art.179 ust.1.ustawy z dnia 3 lipca 2018r.Przepisy wprowadzające ustawę prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.z 2018 poz.1669 z późn.zm.) i uzasadnia nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Stawiam wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Doroty Charemska do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

W ocenie recenzenta podkreślenia wymaga także ogrom pracy, jaki Doktorantka włożyła w przygotowanie materiału z 19 lat do analiz statystycznych, co pozwoliło na tak szerokie spojrzenie na badany problem z punktu widzenia klinicznego.

W rozdziale 12 Autorka podsumowała opiekę w Poradni Diabetologicznej w badanym okresie czasu. Pozwoliło to na ocenę remisji cukrzycy, którą stwierdzono u ok 80% pacjentów ze świeżo ujawniona cukrzycą. Remisję określono kryterium dawki insuliny oraz dawki i stężenia HbA1c.

Spełniając kryterium dawki(poniżej 0,5j/kg m.c) wystąpiła u ponad 85% pacjentów z czasem trwania ok 28 tygodni, rzadziej u dziewczynek niż u chłopców. W przedstawionym podsumowaniu podane są liczby odwrotnie. Ilość remisji wraz z analizowanym okresem zwiększa się (69,80% w latach 2000-20002 vs ok 80% w 2015-2018.) Przy zastosowaniu 2giego kryterium remisji ilość pacjentów była mniejsza (ok 34%), czas jej trwania był krótszy. Autorka podsumowała również stężenie HbA1c oraz dawek insuliny u pacjentów będących już pod opieką Poradni Diabetologicznej po 3 miesiącach , stwierdzając na przestrzeni lat obniżenie HbA1c, ale nie dawki insuliny. W ocenie po roku opieki także występowało niższe stężenie HbA1c, ale nie dawka insuliny.

Autorka wykazała różnice w sposobie leczenia pacjentów z cukrzycą na przestrzeni 19 lat, pacjenci otrzymują mniejsze dawki insuliny i coraz powszechniejsze stało się leczenie z zastosowaniem osobistej pompy insulinowej.

Założone cele pracy doktorskiej zostały zrealizowane. Autorka podsumowała wyniki swoich badań w 12 wnioskach, przy czym w ocenie recenzenta wnioski 5,9,11 są raczej wynikami badań. Ważne byłoby zaznaczyć bardziej wpływ kwasicy ketonowej na OUN leczonych pacjentów. Doktorantka wykazała zmiany jakie dokonały się w leczeniu pacjentów z cukrzycą w ciągu 20 lat.

Praca doktorska lek. Doroty Charemskiej obejmuje 154 stron tekstu oraz 24 strony (200 pozycji) piśmiennictwa. Zawiera dodatkowo szczegółowy spis treści, wykaz zastosowanych skrótów i symboli oraz załączone na końcu spisy tabel (58 tabel) i rycin (54 ryciny), streszczenia w języku polskim i angielskim .

Cytowane piśmiennictwo zawiera najnowsze prace z obszaru diabetologii , 116 z 200 pozycji jest z ostatnich 5 lat, tylko 4 ale istotne pozycje są sprzed roku2000. W pozycji 16 brakuje źródła pochodzenia. W pozycji 72,73,74,96, 123 są błędy redakcyjne w opisie czasopism.

Wnioskuje o wyróżnienie pracy ze względu na ogromny aspekt praktyczny i inne spojrzenie na postępy w prowadzeniu pacjentów ze świeżo ujawnioną cukrzycą.

Dr hab. Ewa Barg

10 lipiec 2023r.

Ewa Barg
dr hab. n. med. EWA BARG
specjalista endokrynolog
specjalista endokrynolog
i diabetolog dziecięcy
specjalista pediatra
2716129

DRAGAGE S.A. 1000
BOULEVARD DE LA MER
1000 BRUXELLES
BELGIUM
0210172