

Łódź, 6.07.2023

dr hab. n. med. Beata Mianowska
Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
91-738 Łódź
Sporna 36/50
beata.mianowska@umed.lodz.pl
Tel.: +42 61 77 750; +42 61 77 787

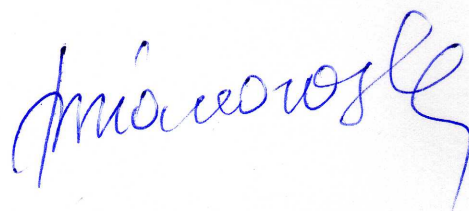
Szanowna Pani
Prof. dr. hab. n. med. Irina Kowalska
Dziekan Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii
i Oddziałem nauczania w Języku Angielskim
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Szanowna Pani Dziekan,

Niniejszym przesyłam recenzję rozprawy przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych przez lek. Annę Kącką pt. „Analiza czynników ryzyka i wybranych biomarkerów, związanych z wystąpieniem otyłości oraz jej powikłań wśród młodych pacjentów z cukrzycą typu 1”, której promotorem jest prof. dr hab. n. med. Barbara Głowińska-Olszewska.

Z wyrazami szacunku

Beata Mianowska



Łódź, 6.07.2023

dr hab. n. med. Beata Mianowska
Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
91-738 Łódź
Sporna 36/50
Tel.: +42 61 77 750; +42 61 77 787

Recenzja

rozprawy przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych przez lek. Annę Kącką

pt. *Analiza czynników ryzyka i wybranych biomarkerów, związanych z wystąpieniem otyłości oraz jej powikłań wśród młodych pacjentów z cukrzycą typu 1*

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Barbara Głowińska-Olszewska
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Rozprawa doktorska lek. Anny Kąckiej dotyczy poszukiwania nowych wskaźników prognostycznych zwiększonego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego związanych z nadmierną masą ciała u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. Szacuje się, że nawet 35% młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 ma nadmierną masę ciała. Dodatkowo insulinooporność kojarzona dotychczas z cukrzycą typu 2, stwierdzana jest także u dzieci z cukrzycą typu 1 i nadmierną masą ciała i stanowi jeden z czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, nie tylko w populacji ogólnej, u pacjentów z cukrzycą typu 2, ale także u chorych z cukrzycą typu 1. Nadmierna masa ciała i otyłość u pacjentów z cukrzycą typu 1 wiążą się nie tylko z dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju makroangiopatii, ale również negatywnie wpływają, co udokumentowano dotychczas przede wszystkim w odniesieniu do populacji osób dorosłych, na wyrównanie metaboliczne cukrzycy, zapotrzebowanie na insulinę i ryzyko rozwoju powikłań mikronaczyniowych. Osoby z nadmierną masą ciała prezentują bardziej aterogenny profil lipidowy, zwiększenie grubości kompleksu intima-media (cIMT), a tym samym wyższe ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Również, związana z otyłością, metaboliczna stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. metabolic dysfunction associated fatty liver disease, MAFLD, dawniej określana jako niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, ang. nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) jest wskazywana jako dodatkowy, niezależny czynnik ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Ponieważ epidemia otyłości nie ominęła dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, również w odniesieniu do tej populacji w centrum zainteresowania znalazły się nowe wskaźniki prognostyczne zwiększonego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, poza

powyższymi (czyli m.in. pro-aterogennym lipidogram, MAFLD, poszerzeniem cIMT) również cytokiny, między innymi: adiponektyna, irisina, fetuina A, E-selektyna.

Przedstawiona do oceny praca doktorska została przygotowana w formie manuskryptu. Manuskrypt liczy 159 stron obejmujących typowe dla rozpraw doktorskich części (wstęp, uzasadnienie i cele, opis metod badawczych, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenia – w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin, wykaz stosowanych skrótów), uwzględnia 230 pozycji piśmiennictwa.

We wstępie doktorantka opisuje podstawowe zagadnienia odnoszące się do cukrzycy typu 1 i problemu nadmiernej masy ciała w populacji pediatrycznej, a następnie zapoznaje czytelnika z dotychczasową wiedzą na temat markerów otyłości, insulinooporności i biochemicznych wskaźników rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i badań w tym zakresie wśród pacjentów z cukrzycą uzasadniając podjęcie opisanego w rozprawie tematu.

Cele pracy sformułowane są jako cel ogólny: „analiza i porównanie wybranych nowych markerów powikłań metabolicznych nadmiernej masy ciała oraz klasycznych czynników ryzyka sercowo naczyniowego pomiędzy dziećmi, młodzieżą i młodymi dorosłymi z cukrzycą typu 1 i prawidłową masą ciała, pacjentami z cukrzycą typu 1 i nadmierną masą ciała, pacjentami z otyłością bez cukrzycy oraz osobami zdrowymi” oraz jako cele szczegółowe: 1. Analiza występowania klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 i prawidłową masą ciała, pacjentów z cukrzycą typu 1 i nadmierną masą ciała, pacjentów z otyłością bez cukrzycy w porównaniu do osób zdrowych. 2. Analiza występowania insulinooporności w badanych grupach. 3. Analiza struktury naczyń – pomiar grubości warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych wspólnych (cIMT) w badanych grupach. 4. Ocena występowania NAFLD w badanych grupach. 5. Analiza wybranych nowych markerów powikłań metabolicznych nadmiernej masy ciała (adiponektyna, selektyna E, irisina, osteoprotegeryna, fetuina A) w badanych grupach.

W projekcie starannie zrealizowano wszystkie etapy badania. Dobór trzech grup badanych i grupy kontrolnej był uzasadniony założeniami pracy i postawionymi celami badawczymi (pacjenci z cukrzycą typu 1 i prawidłową masą ciała – CT1, n = 32, pacjenci z cukrzycą typu 1 i nadmierną masą ciała – CT1N, n = 31, pacjenci z otyłością bez cukrzycy – OT, n = 41 i grupa osób zdrowych – K, n = 32). Wykorzystane metody badawcze były właściwe, a uwzględnienie w części badawczej m.in. oceny grubości cIMT, badania ultrasonograficznego wątroby ukierunkowanego na diagnostykę NAFLD/MAFLD oraz nowych laboratoryjnych markerów związanych z otyłością (m.in. irisiny, adiponektyny, fetuiny A) nadaje pracy cechy nowatorskie.

Doktorantka przedstawiła uzyskane wyniki klarownie w 43 tabelach i na 44 rycinach oraz omówiła je i zinterpretowała w interesującej, piętnastostronicowej dyskusji dokumentując szeroką wiedzę w zakresie podejmowanej tematyki i umiejętność właściwego odniesienia się do piśmiennictwa.

Na podstawie zrealizowanych badań doktorantka wykazała między innymi że dla mierników insulinooporności, jakimi są wskaźniki dystrybucji glukozy (eGDR) „Niższe wartości eGDR1, eGDR2 występowały w grupie pacjentów z CT1 i nadmierną masą ciała [niż u pacjentów z CT1 z prawidłową masą ciała], wskazując tym samym na większą insulinooporność.” i zauważyła, że „stosowanie w praktyce klinicznej tych wskaźników wydaje się być zatem przydatnym narzędziem do identyfikacji pacjentów z insulinoopornością wśród chorych z cukrzycą typu 1.” Doktorantka wykazała również, że „[...] pacjenci z cukrzycą wykazywali wyższe stężenia cholesterolu całkowitego oraz LDL niż grupa pacjentów zdrowych, a chorzy z CT1N, także wyższe stężenie trójglicerydów. [...] Pomiędzy grupami pacjentów z cukrzycą istotna była również różnica w stężeniu trójglicerydów, które było wyższe w grupie CT1N, co potwierdza związek z otyłością, insulinoopornością i gorszym wyrównaniem metabolicznym.”

Klinicznie istotne jest zwrócenie uwagi, że „w grupie pacjentów z cukrzycą stwierdzono wyższe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego niż w grupie kontrolnej. Ponadto w grupie chorych z cukrzycą, występowanie otyłości skutkowało wyższymi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego, w porównaniu z grupą CT1. Na podstawie przeprowadzonego badania można wysunąć stwierdzenie, że cukrzyca typu 1 jest niezależnym czynnikiem ryzyka nadciśnienia tętniczego, ale nadmierna masa ciała zdecydowanie przyspiesza jego wystąpienie.”

Ważnym wynikiem pracy są także udokumentowane „[...] wyższe wartości cIMT u pacjentów z otyłością oraz z cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną [...]”. Na tej podstawie doktorantka mogła „[...] potwierdzić [...], że zarówno sama cukrzyca typu 1 jak i otyłość, są niezależnymi czynnikami rozwoju procesu miażdżycowego, co odzwierciedla cIMT.” Ponadto obserwacja iż „w grupie CT1N stężenie cholesterolu HDL wykazało ujemną korelację z cIMT” potwierdza jego ochronny wpływ na naczynia krwionośne.

W odniesieniu do analizowanych laboratoryjnych markerów powikłań metabolicznych nadmiernej masy ciała autorka stwierdziła, że „stężenie E-selektyny było wyższe u pacjentów z cukrzycą oraz z otyłością, bez cukrzycy w porównaniu z grupą kontrolną.” Ponadto wykazała, że „[...] w grupie OT stwierdzono istotnie dodatni związek pomiędzy stężeniem adiponektyny a HDL oraz ujemny pomiędzy VAI [wskaźnikiem wisceralnej tkanki tłuszczowej], stężeniami TG, LDL oraz aktywnością GGTP. W grupie pacjentów z CT1 również uzyskano dodatnią korelację ze stężeniem HDL, a także z eGDR1, eGDR2, ujemną natomiast z VAI i skurczowym ciśnieniem tętniczym. Uzyskane wyniki potwierdzają więc udział adiponektyny w metabolizmie tłuszczów oraz związek z występowaniem insulinooporności.” Tę ostatnią obserwację i wniosek z niej, odnoszący się do populacji młodych pacjentów z cukrzycą typu 1, należy uznać za szczególnie interesujący i nowatorski. Jest to spójne z kolejnym wynikiem wskazującym, że „stężenie adiponektyny korelowało ujemnie z cIMT [...] w grupie OT, w której występowało najwyższe BMI. Może więc to potwierdzać [...], że im wyższe BMI, tym mniejsze stężenie adiponektyny, które

skutkuje nasilonym procesem miażdżycowym, odzwierciedlonym przez cIMT.” Na tej podstawie doktorantka formułuje hipotezę, że „[...] wzrost masy ciała u pacjentów z cukrzycą typu 1, mógłby spowodować znaczący spadek stężenia adiponektyny i przyczynić się do szybszego rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.”

Szczególnie istotne są uzyskane przez doktorantkę wyniki dotyczące NAFLD/MAFLD. Stłuszczeniowa choroba wątroby występowała u 24% pacjentów z grupy OT oraz 13% z grupy z CT1N. Nie stwierdzono jej natomiast u pacjentów z prawidłową masą ciała – zarówno u pacjentów z CT1 jak i w grupie kontrolnej. Ponadto „W grupie pacjentów CT1N ze stłuszczeniem wątroby stwierdzono istotnie wyższe wyniki: cholesterolu, TG, LDL, VAI, AST, ALT, GGTP niż w grupie CT1N bez rozpoznanego stłuszczenia wątroby” oraz, co ma szczególne implikacje kliniczne i znaczenie prognostyczne, pacjenci ci „charakteryzowali się większymi wartościami cIMT.”

Również praktyczne znaczenie, potwierdzające słuszność aktualnych zaleceń ma stwierdzenie szczególnie niskich stężeń witaminy D w grupach z nadmierną masą ciała (CT1N i OT), co „sugeruje [...] potrzebę suplementacji i dostosowania dawki nie tylko do wieku, ale również do masy ciała pacjentów.”

Podsumowaniem rozprawy są wnioski, które odpowiadają postawionym celom pracy i wskazują na konieczność wczesnej prewencji powikłań miażdżycowych u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 z wykorzystaniem markerów przedklinicznych i interwencji terapeutycznych ukierunkowanych m.in. na zapobieganie nadmiernej masie ciała.

Przy niezaprzeczalnej wartości naukowej i wnosząc do dotychczasowej wiedzy klinicznej nowe informacje praca ma niewielkie niedociągnięcia i oceniając całość rozprawy należy zwrócić na nie uwagę. W części Metody, w odniesieniu do kryteriów włączenia/wykluczenia opartych m.in. o wartość BMI, mając na uwadze, że 1 SDS (1 odchylenie standardowe) odpowiada w przybliżeniu 85. percentylowi, skoro w kwalifikacji do grupy z nadmierną masą ciała miały być spełnione oba warunki $>90.$ pc. i >1 SDS - wystarczy podanie jako kryterium BMI $>90.$ percentyla. Nadciśnienie uwzględnione jako element wzorów służących do obliczenia wskaźników dystrybucji glukozy (eGDR) było zapewne rozpoznawane na podstawie kryteriów pediatrycznych – w opisie metod nie zostało podane odniesienie do konkretnych zastosowanych siatek centylowych.

Do tabeli 34 wkradł się błąd edytorski – wartości p były na pewno określone z większą dokładnością niż podane w manuskrypcie, gdzie są widoczne jako jednocyfrowe.

Ponieważ grupy badane obejmowały populację pediatryczną - w ewentualnej publikacji wskazane będzie uzupełnienie Tabel 6 - 9 zawierających charakterystykę pacjentów, o wartości BMI-SDS (i ew. SDS dla wzrostu i masy ciała) oraz wskaźnika talia-SDS i pominięcie porównań wartości bezwzględnych wzrostu, masy ciała i obwodu talii (Tabele 10 – 13). Nie ma również konieczności porównywania parametrów antropometrycznych odnoszących się do masy ciała pomiędzy analizowanymi grupami OT

vs K, CT1N vs K, CT1 vs CT1N, CT1N vs OT, ponieważ różnice te są pochodną kryteriów włączenia do poszczególnych grup, i z kryteriów włączenia wynika, że najwyższe wartości masy ciała i jej pochodnych charakteryzują grupę OT, nieco niższe CT1N i jeszcze niższe dwie pozostałe grupy; tylko dla CT1 vs K, takie porównanie jest uzasadnione.

Z kolei w Dyskusji doktorantka pisze: „W przeprowadzonej przeze mnie analizie warto zwrócić uwagę na fakt, że BMI oraz obwód talii pacjentów z cukrzycą typu 1, u których nie stwierdzono nadmiernej masy ciała, były i tak wyższe niż w grupie kontrolnej. Wydaje się więc, że sama cukrzyca typu 1 i leczenie insuliną może stanowić czynnik ryzyka rozwoju otyłości.” Podsumowanie to można uznać za słuszne, jednak na jego poparcie należałoby przytoczyć tylko różnicę pomiędzy wartościami talia-SDS, ponieważ bezwzględne wartości BMI w populacji pediatrycznej trudno jest porównywać (Tabela 16).

Również w Dyskusji Doktorantka zauważa, że „[...] użytecznym narzędziem do oceny insulinooporności, a także wyodrębnienia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi jest wskaźnik wisceralnej tkanki tłuszczowej [VAI]. [...] W przeprowadzonym badaniu jego wartości były wyższe w grupie pacjentów z CT1N w porównaniu z pacjentami z CT1 i grupą kontrolną. Najwyższe wartości stwierdzono w grupie OT, co potwierdza jego bezpośrednią korelację z BMI, obwodem talii oraz stopniem zaburzeń lipidowych. Można więc stwierdzić, że przyrost masy ciała, wynikający ze wzrostu zawartości wisceralnej tkanki tłuszczowej oraz insulinooporność u pacjentów z cukrzycą typu 1 i mogą być istotną przyczyną rozwoju i progresji przewlekłych powikłań.” Stwierdzenie to jest prawdziwe, jednak ponieważ VAI został wyliczony m.in. na podstawie wartości BMI, TG i HDL, jego korelacja z parametrami, z których uwzględnieniem został określony wydaje się oczywista i nie wymaga uwypuklenia w dyskusji.

Doktorantka wykazała niższe stężenia irisiny u pacjentów z CT1N (vs grupa K – Tabela 40) i słusznie zwraca na tę obserwację uwagę w Podsumowaniu, jednak nie znajduję w tekście manuskryptu potwierdzenia niższych wartości adiponektyny u pacjentów z CT1N (Tabele 27, 28, 29 i 40), co sugeruje, że w ewentualnej publikacji odnośne zdanie wymaga innego sformułowania, aby w bardziej klarowny sposób określić, czy mowa tu o wynikach własnych, czy danych z piśmiennictwa.

Powyższe niewielkie niedociągnięcia nie umniejszają merytorycznej wartości manuskryptu., gdyż niniejsza rozprawa doktorska i uzyskane w toku jej realizacji wyniki stanowią wartościowe uzupełnienie dotychczasowej wiedzy w zakresie podjętych zagadnień.

Podsumowanie

Zaprezentowana do oceny rozprawa doktorska lek Anny Kąckiej wskazuje na duże zaangażowanie doktorantki w zrealizowaną pracę badawczą. Tezy pracy zostały poprawnie

przeemyślane, materiał został starannie zebrany, wnikliwie przeanalizowany i opracowany, a podsumowanie i sformułowane wnioski potwierdzają umiejętności doktorantki w zakresie logicznej i samodzielnej analizy. Autorka starannie wprowadza w temat pracy i uzasadnia jego podjęcie, prowadzi czytelnika przez kolejne etapy dysertacji aż do sformułowania wniosków końcowych.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Anny Kąckiej pt. „Analiza czynników ryzyka i wybranych biomarkerów, związanych z wystąpieniem otyłości oraz jej powikłań wśród młodych pacjentów z cukrzycą typu 1” spełnia wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych zgodnie z obowiązującymi przepisami (art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki [Dz. U. z 2017 r. poz. 1789.] oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce [Dz.U z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm.]).

W związku z powyższym wnoszę o dopuszczenie lek. Anny Kąckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Beata Mianowska

