

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**

**Lek. med. Anny Kąckiej zatytułowanej:**

**„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**



W tradycyjnym rozumieniu cukrzyca typu 1 (CT1) jest chorobą przewlekłą, u której podstawy leży bezwzględny i postępujący niedobór insuliny endogennej, wymagający stałej substytucji tego hormonu. Choroba często ujawnia się w dzieciństwie u dzieci dotychczas zdrowych i szczupłych, z genetyczną predyspozycją do chorób autoimmunologicznych. Ten klasyczny obraz CT1 w ostatnich dekadach uległ znacznej modyfikacji. Wraz z powszechnym występowaniem nadwagi i otyłości od najwcześniejszych lat, problem ten pojawia się także u młodocianych pacjentów z CT1 zarówno już przy ujawnieniu choroby, jak też w czasie dalszego leczenia i znacząco zmienia przebieg kliniczny choroby podstawowej. Otyłość, insulinooporność, zaburzenia lipidowe, a w konsekwencji także wcześniej rozwijająca się miażdżycy – to powszechnie znane czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, które dodatkowo nakładając się na przewlekłą hiperglikemię u pacjentów z CT1, będąc uzasadnionym niepokój.

Choć wydawałoby się, że dobrze już znamy patogenezę i konsekwencje powikłań przewlekłych cukrzycy, potrafimy je coraz lepiej diagnozować i leczyć, wciąż szukamy nowych markerów, które pozwoliłyby na jeszcze lepszą stratyfikację pacjentów szczególnie zagrożonych w przyszłości. Kumulacja wielu niekorzystnych czynników ryzyka nie musi od razu przynieść negatywnych konsekwencji - można je zmniejszyć lub opóźnić, jeśli będziemy mogli odpowiednio wcześniej zidentyfikować pacjentów wymagających stworzenia indywidualnych celów terapeutycznych. Prowadzone w ostatnim okresie badania naukowe dotyczące wczesnego występowania otyłości, zwłaszcza w aspekcie nowych markerów jej powikłań metabolicznych są bardzo istotne, aczkolwiek wiele spraw wciąż pozostaje niewyjaśnionych. Rozpatrywany w tym kontekście temat podjęty przez doktorantkę wpisuje się bardzo dobrze w potrzeby środowiska diabetologicznego, gdyż jest ważny i aktualny. Dodatkowym walorem powstałej pracy jest fakt, że jej opiekunem naukowym i promotorem jest niezwykle doświadczony w tej dziedzinie klinicysta z doskonałego ośrodka naukowego.

Przedstawiona do recenzji bardzo obszerna praca o typowym układzie rozprawy doktorskiej liczy 161 stron, w tym 43 tabel, 44 ryciny oraz 230 pozycji piśmiennictwa. Praca rozpoczyna się spisem treści, po którym następuje bogaty wstęp, dokładnie opisane cele pracy, materiał i metodyka, bardzo szczegółowe wyniki i dyskusja zakończona sformułowaniem wniosków. W dalszej kolejności przedstawiono spis rycin i tabel oraz streszczenie w j. polskim i angielskim.

Rozprawa kończy się zestawieniem anglojęzycznego oraz polskiego piśmiennictwa (głównie z ostatnich lat), na które w swojej dysertacji powołuje się autorka.

We wstępie w pierwszej kolejności doktorantka skrótowo omawia ogólne zagadnienia dotyczące patogenezy, epidemiologii i leczenia CT1, a następnie przedstawia aktualne poglądy na temat epidemiologii i patogenezy najczęstszych przewlekłych powikłań cukrzycy. W dalszej kolejności bardzo szczegółowo opisuje problem otyłości i insulinooporności w populacji pediatrycznej, uwzględniając definicję, przyczyny i powikłania otyłości prostej, jak również markery i metody oceny insulinooporności typowe dla tego wieku. Na zakończenie wstępu autorka omawia problem współwystępowania nadwagi /otyłości i CT1 w kontekście dodatkowych, specyficznych czynników ryzyka oraz konieczności zastosowania odmiennych metod pomiaru insulinooporności u pacjentów leczonych insuliną. Ponadto przedstawia nowe prognostyczne wskaźniki biochemiczne rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (irisinę, osteoprotegerynę, fetuinę A oraz E-selektynę), które wybrała do oznaczenia w swojej grupie badawczej. Zawarte we wstępie informacje, ujęte w bardzo szerokim kontekście, oparte o bogaty przegląd literatury, w tym także wiele istotnych publikacji pochodzących z ośrodka macierzystego, wskazują na doskonałe merytoryczne przygotowanie autorki do zaprezentowania celu rozprawy doktorskiej.

Lek. med. Anna Kącka w swojej dysertacji postanowiła ocenić klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wybrane nowe markery powikłań metabolicznych otyłości w trzech grupach pacjentów: z CT1 i prawidłową masą ciała, CT1 i nadmierną masą ciała, z otyłością bez cukrzycy oraz u osób zdrowych. W rozwinięciu tej hipotezy badawczej zaplanowała: przeanalizować występowanie insulinooporności, ocenić strukturę naczyń poprzez pomiar grubości warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych wspólnych (cIMT) oraz oszacować występowanie NAFLD w badanych grupach. Jako nowe markery powikłań metabolicznych otyłości do analizy wybrała: adiponektynę, selektyne E, irisinę, osteoprotegerynę oraz fetuinę A.

Dokładnie sformułowane założenia pracy autorka zrealizowała dobierając w odpowiedni sposób materiał i metodykę pracy. Doktorantka zakwalifikowała do badania 63 pacjentów z CT1 w wieku 8-24 lat (w tym 32 z prawidłową masą ciała i 31 z nadmierną masą ciała) oraz 41 pacjentów z otyłością bez cukrzycy, pozostających pod opieką Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Olsztynie. Do badania zaproszono także dopasowane wiekowo zdrowe dzieci z prawidłową masą ciała, u których wykluczono zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej jako grupę kontrolną (32 dzieci). Na podkreślenie zasługuje fakt, że tak przekrojowe zaplanowanie badania już na wstępie wskazuje na doskonałe zrozumienie złożoności omawianych problemów klinicznych i chęć przeprowadzenia pogłębionych analiz poprzez porównanie wielu grup pacjentów. Jasno sprecyzowano kryteria włączenia do poszczególnych grup, jak również szczegółowo opisano zakres historycznych danych medycznych uwzględnionych w analizie (pochodzących z dokumentacji pacjentów) oraz parametrów klinicznych i badań laboratoryjnych zrealizowanych de novo - w ramach

rozprawy doktorskiej. Warto zauważyć, że w tym celu u pacjentów z CT1 doktorantka specjalnie dokonała obliczeń wskaźnika insulinooporności eGDR (przy użyciu dwóch metod pośrednich) oraz u wszystkich badanych wskaźnika wisceralnej tkanki tłuszczowej (VAI), co podkreśla wkład własny w tworzenie materiału do późniejszych analiz.

Wyniki pracy autorka omawia bardzo obszernie i drobiazgowo, prezentując je w różnych aspektach i wykorzystując wiele przejrzystych rycin i tabel. Na wstępie konsekwentnie i zgodnie z zaplanowanymi celami dysertacji, przeprowadza analizę zależności pomiędzy występowaniem otyłości/nadwagi a klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w poszczególnych grupach badawczych zestawiając je w różnych konstelacjach (różne grupy pacjentów między sobą, różne grupy pacjentów vs grupa kontrolna). Następnie przedstawia wyniki badań poszczególnych nowych markerów powikłań otyłości w ustalonych wstępnie grupach oraz w kontekście występujących u tych pacjentów dodatkowych problemów klinicznych (np. nadciśnienia czy insulinooporności). Przeprowadzenie tych bardzo złożonych analiz pozwala doktorantce na potwierdzenie znanych już wcześniej zależności w zakresie klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: występowanie otyłości koreluje z nadciśnieniem, aterogennym profilem lipidowym, a wśród pacjentów z cukrzycą dodatkowo z gorszym wyrównaniem metabolicznym i wyższym wskaźnikiem insulinooporności. Ciekawą częścią badania jest poszukiwanie korelacji nadmiernej masy ciała z parametrami klinicznymi leczenia samej cukrzycy, takimi jak wyrównanie metaboliczne, dobowe dawki insuliny czy czas trwania cukrzycy. Przeprowadzone analizy w części potwierdziły istotny statystycznie niekorzystny wpływ nadwagi/otyłości, choć w części nie udało się uzyskać odpowiedniego poziomu istotności, co jak sama autorka tłumaczy, może wynikać ze zbyt małej liczebności pacjentów w poszczególnych grupach. Jednakże sam fakt zaplanowania takich analiz i następnie przedyskutowania tych wyników w dyskusji, wskazuje na dobrą znajomość także praktycznych zagadnień związanych z leczeniem pacjentów z cukrzycą. Najbardziej interesującą częścią wyników niewątpliwie jest ocena przydatności klinicznej nowych biomarkerów. Wykonane oznaczenia doktorantka przedstawiła jak poprzednio – w poszczególnych grupach badawczych zestawiając je ze sobą, jak również w kontekście występujących zaburzeń klinicznych. Dzięki różnym analizom wykazała, że pacjenci z CT1 i nadmierną masą ciała charakteryzują się niższymi wartościami adiponektyny, irisiny, a wyższymi fetuiny A i E-selektyny, co może wskazywać na większe ryzyko powikłań naczyniowych w tej grupie.

W interesującej dyskusji doktorantka dość szeroko i obiektywnie odnosi się do wyników innych autorów zajmujących się tą tematyką. Umiejętnie interpretuje własne wyniki i konfrontuje je z wynikami innych badań, próbuje wytłumaczyć odmiennosc własnych wyników. Do niektórych swoich wyników podchodzi z ostrożnością, uznając że obserwacje te wymagają dalszych badań w większej grupie pacjentów lub dłuższego okresu analizy. W każdym podrozdziale dyskusji, wyniki badań autorka próbuje też zinterpretować w kontekście praktyki klinicznej, co niewątpliwie bardzo wzbogaca całość. Dyskusję przeczytałam z dużym zainteresowaniem i przyjemnością, szczególnie część dotycząca badań nowych markerów

otyłości jest przedstawiona w sposób zachęcający do podejmowania dalszych badań, bo wyniki badań nie są spójne i wciąż w wielu kwestiach znaczenie tych biomarkerów nie jest jeszcze wyjaśnione.

Podsumowaniem pracy jest aż 10 wniosków, które zostały sformułowane w zwięzły i przejrzysty sposób. Są one dość klarowną odpowiedzią na postawione na wstępie hipotezy badawcze rozprawy i wynikają w pełni z przedstawionych wyników i analiz. Doktorantka po raz kolejny potwierdziła, że pomimo ogromnego postępu w leczeniu, młodzi pacjenci z CT1 wykazują liczne nieprawidłowości w zakresie klasycznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz wczesne strukturalne zmiany w układzie sercowo-naczyniowym w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Wystąpienie nadwagi/otyłości u tych pacjentów pogłębia istniejące zaburzenia metaboliczne i niekorzystnie wpływa na samo leczenie cukrzycy, jak również jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju NAFLD. Oceniając przydatność kliniczną nowych markerów doktorantka w swoim badaniu potwierdziła znany powszechnie związek adiponektyny z zaburzeniami metabolicznymi, a z pozostałych jako obiecujące markery wczesnych zmian miażdżycowych uznała fetuinę A, E-selektynę oraz osteoprotegrynę z zastrzeżeniem, że parametry te wymagają dalszych rozszerzonych badań i walidacji w większych grupach, z uwzględnieniem norm wiekowych i masy ciała pacjentów. Doktorantka negatywnie pod tym względem jako mało przydatną klinicznie oceniła irisinę – substancję w dużym stopniu zależną od aktywności fizycznej, co w zasadzie może potwierdzać jedynie prawdopodobnie zmniejszoną aktywność fizyczną dzieci otyłych i pacjentów z CT1 w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami (stężenia tego markera były istotnie niższe we wszystkich grupach badanych).

W opinii recenzenta wyniki pracy doktorantki mają zatem duże znaczenie poznawcze, ale także praktyczne. Wiele problemów poruszonych w doktoracie może stać się inspiracją do kolejnych, nowych badań przeprowadzonych w większych grupach badawczych lub w grupach uprzednio wyselekcjonowanych, by ostatecznie lepiej i wcześniej zidentyfikować pacjentów wymagających szczególnych metod prewencji późnych powikłań cukrzycowych. Pod względem edytorskim praca została przygotowana bardzo solidnie i starannie. W dysertacji zastosowano właściwe metody statystyczne, aczkolwiek przygotowując wyniki tak obszernego materiału, warto by było pokusić się o stworzenie modelu korelacji wieloczynnikowej, który rzetelnie pozwoliłby na porównanie siły oddziaływania wielu parametrów na wystąpienie jakiegoś zjawiska. Jest to właściwie jedyna rzecz, której w opinii recenzenta zabrakło w tej bardzo cennej pracy naukowej.

## Podsumowanie

Zaprezentowana do oceny rozprawa doktorska wskazuje na duże doświadczenie doktorantki w zakresie planowania i realizowania pracy naukowo-badawczej. Tezy pracy zostały dobrze przemyślane, a materiał rzetelnie i wnikliwie opracowany. Wnioski i dojrzała dyskusja świadczą z kolei o umiejętnościach samodzielnej pracy autorki.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. med. Anny Kąckiej pt: „Analiza czynników ryzyka i wybranych biomarkerów, związanych z wystąpieniem otyłości oraz jej powikłań wśród młodych pacjentów z cukrzycą typu 1” spełnia wszystkie wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z tym mam przyjemność przedstawić Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie lek. med. Anny Kąckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Grażyna Deja Prof. SUM

