



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

Katowice 30.09.2023

Klinika Diabetologii Dziecięcej

Śląski Uniwersytet Medyczny

Ul. Medyków 16, 40-752 Katowice

Tel. 608479854;

e-mail: gr.deja@gmail.com

Senat

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Szanowna Państwo

Niniejszym przesyłam recenzję rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Anety Zasiem pt „ Ocena występowania przeciwciał przeciw antygenom wysp trzustkowych u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 1 w oparciu o skryning selektywny”.

Z wyrazami szacunku

Grażyna Deja

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Lek. med. Anety Zasim zatytułowanej:

„Ocena występowania przeciwciał przeciw antygenom wysp trzustkowych u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 1 w oparciu o skryning selektywny”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Artur Bossowski

W tradycyjnym rozumieniu naturalnego rozwoju cukrzycy typu 1, choroba ta ma niezwykle złożoną etiologię obejmującą udział wielu czynników środowiskowych, które u osób z genetycznym podłożem do chorób autoimmunizacyjnych wzbudzają procesy destrukcyjne komórek beta trzustki prowadząc do ostatecznej insulinopenii i konieczności leczenia substytucyjnego. Od wielu lat toczą się badania kliniczne mające na celu wyjaśnienie tych skomplikowanych procesów, gdyż niezaprzeczalnie wiadomo, iż procesy destrukcyjne rozpoczynają się na wiele lat przed ujawnieniem choroby i co najistotniejsze, rozwijają się w różnym tempie. Świadectwem wzbudzenia reakcji autoimmunizacyjnej w trzustce jest pojawienie się charakterystycznych przeciwciał przeciw antygenom wysp trzustkowych. Fakt wystąpienia tej serokonwersji jest obecnie uznawany za niezwykle istotny moment fazy przedklinicznej choroby, gdyż daje klinycystom czas na podjęcie potencjalnych działań profilaktycznych/ interwencyjnych, aby procesy autoagresji próbować zatrzymać lub przynajmniej spowolnić.

Temat podjęty przez doktorantkę bardzo dobrze zatem wpisuje się w ten trend nowatorskiego podejścia do holistycznej opieki diabetologicznej. Rodziny osób chorujących na CT1 są znacznie bardziej narażone na wystąpienie choroby ze względu na podobną predyspozycję genetyczną, stad od wielu lat w tej właśnie populacji prowadzone są różnorodne badania kliniczne dotyczące skomplikowanej patogenezы. Intensywny rozwój w dziedzinie spersonalizowanej immunofarmakoterapii wyznacza jako główny cel tych badań, dążenie do wygaszenia reakcji autoimmunologicznej i pobudzenia procesów odbudowy komórek beta trzustki. Warto także osoby seropozytywne objąć specjalistyczną opieką, aby próbować podejmować działania profilaktyczne celem opóźnienia ujawnienia choroby, bądź też ujawnienia w sposób bardziej kontrolowany – bez rozwoju kwasicy ketonowej. Wcześniej należy jednak wystandardyzować procedury aktywnego skryningu osób potencjalnie najbardziej zagrożonych szybkim wystąpieniem cukrzycy. Stąd też projekt badawczy Pani lek Anety Zasim, należy uznać za interesujący i ważny w środowisku diabetologicznym.

Przedstawiona do recenzji praca o typowym układzie rozprawy doktorskiej liczy 96 stron, w tym 10 tabel, 10 rycin oraz wykaz 187 pozycji piśmiennictwa. Praca rozpoczyna się klasycznie od wstępu, po czym doktorantka opisuje założenia i cele pracy, materiał i metodykę, omawia wyniki, a następnie przeprowadza dyskusję zakończoną sformułowaniem wniosków. W dalszej

kolejności przedstawia spis rycin i tabel oraz streszczenie w j. polskim i angielskim. Rozprawa kończy się zestawieniem anglojęzycznego oraz polskiego piśmiennictwa, na które w swojej dysertacji powołuje się autorka.

Obszerny wstęp liczący 20 stron, doktorantka rozpoczyna od przedstawienia ogólnych informacji dotyczących definicji, epidemiologii, klasyfikacji cukrzycy oraz zasad rozpoznawania cukrzycy typu 1. W dalszej części skupia się nad zasadniczym tematem rozprawy - prezentuje fazy rozwoju choroby, aktualne poglądy na temat powstawania typowych autoprzeciwciał przeciw antygenom wysp trzustkowych i ich charakterystyczne cechy. Omawia znaczenie wykrywania tych przeciwciał w aspekcie wieloletniego ryzyka zachorowania na cukrzycę. Następnie zajmuje się możliwością zastosowania pierwotnej i wtórnej prewencji cukrzycy typu 1 przedstawiając szereg badań klinicznych przeprowadzonych dotychczas. Zagadnienia które porusza doktorantka są trudne i skomplikowane, a wyniki badań opisywane w literaturze dość niejednoznacznie. Recenzent docenia ogrom wiedzy, który autorka planowała zaprezentować czytelnikowi, jednakże należy zauważyć, że sposób przedstawienia tej wiedzy jest nie do końca spójny i przekonywujący. Często występujące powtórzenia oraz prezentacja różniących się od siebie wyników bez właściwego komentarza końcowego, utrudnia zrozumienie całości.

Wstępne omówienie w/w zagadnień pozwoliło doktorantce na sformułowanie celów swojej dysertacji. Doktorantka postanowiła przeprowadzić selektywny skrining i ocenić występowanie przeciwciał przeciw antygenom wysp trzustkowych u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy. Ponadto zaplanowała zidentyfikować czynniki ryzyka ich pojawienia się oraz przeprowadzić obserwację dzieci z dodatnimi przeciwciałami. W ten sposób postanowiła zrealizować cele dodatkowe: podjąć działania profilaktyczne, aby zapobiec wystąpieniu kwasicy przy ewentualnym ujawnieniu się choroby. Szkoda jednak, że autorka nie sformułowała celów głównych i dodatkowych w sposób bardziej klarowny i precyzyjny. Przygotowując materiał do publikacji należałoby ten element skrócić i cele jasno wypunktować.

Założenia pracy autorka realizuje dobierając w odpowiedni sposób materiał i metodykę. Doktorantka szczegółowo przedstawia badaną grupę pacjentów i sposób realizacji zaplanowanego projektu badawczego. Badaniami objęto 268 dzieci i młodzież <18 r.ż. z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 1 (krewnych I-go stopnia) zrekrutowanych w Klinice Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii oraz Poradni Diabetologicznej UDSK w Białymstoku. U zdrowych dzieci wykonano badania diagnostyczne celem wykluczenia cukrzycy: badanie OGTT, oznaczenie HbA1c oraz skrining przeciwciał Testem 3 Screen Elisa ICA w certyfikowanym laboratorium w Cardiff (Wielka Brytania). Metodyka przeprowadzonych badań laboratoryjnych została zaplanowana właściwie i opisana w miarę czytelnie.

Prezentacje wyników swojej dysertacji autorka rozpoczyna od scharakteryzowania całej grupy badanej, następnie przedstawia grupę dzieci z dodatnim wynikiem testu skiningowego, a na koniec opisuje przebieg dalszej obserwacji klinicznej dzieci w fazie potencjalnego okresu

prediabetes. Wyniki przeprowadzonego badania są interesujące, a zaplanowane analizy szczegółowe uzasadnione merytorycznie. Doktorantka zidentyfikowała dodatkowo przeciwciała u 24 spośród 268 badanych dzieci (8,9%), które najczęściej występowały w grupie wiekowej 6-10 lat, nie wykazano związku z płcią i stopniem pokrewieństwa osoby chorej na cukrzycę. Do zilustrowania swoich wyników autorka przygotowała szereg tabel i rycin, jednakże całościowa prezentacja tej części rozprawy nie jest w pełni czytelna. Z obowiązku recenzenta muszę odnotować fakt, że wiele opisów tabel i rycin jest niezgodna z tekstem i czasem sprawia trudność we właściwym zrozumieniu całości. Dla przykładu podaję następujące błędy redakcyjne: brak w tekście odniesienia do Tabel i Rycin (str 37 – Tab 2, str 48 – Ryc 10), niewłaściwe odniesienia (str 38 – odniesienie do Tab 3, powinno być do Tab 5, str 40 – odniesienie do Ryc 5, powinno być do Ryc 6, str 43 – odniesienie do Ryc 7, powinno być do Ryc 8), powtórzenia (Tab 6 uwzględnia dokładnie to samo co Ryc 7). Niewątpliwie tę część pracy należałoby przed przygotowaniem publikacji zweryfikować i poprawić.

W interesującej, bardzo obszernej dyskusji Doktorantka odnosi się do wyników innych autorów, słusznie wielokrotnie stwierdzając, że ich interpretacja jest skomplikowana i niejednoznaczna. Ta część rozprawy pokazuje najpełniej, jak istotnym tematem się zajęła. Autorka przedstawia wyniki najważniejszych, historycznych już, szeroko zakrojonych badań dotyczących zagadnień etiopatogenezy i fazy przedklinicznej cukrzycy typu 1 o zasięgu międzynarodowym. Podkreśla również wkład polskiego środowiska diabetologicznego w tym zakresie. Dyskusja jednoznacznie pokazuje, że doktorantka właściwie przygotowała się do realizacji tego projektu – zapoznała się z trudnymi zagadnieniami, trafnie porównuje i omawia swoje wyniki badań z badaniami innych autorów. Wielowątkowość prowadzonych dotychczas badań i fakt, że wyniki w dziedzinie prewencji CT1 nie są wciąż zadowalające i spójne, zachęca do realizacji takich właśnie projektów. Przedstawione na koniec dyskusji perspektywy przyszłej terapii podkreślają potencjalne znaczenie badania przeprowadzonego przez autorkę.

Pod względem klinicznym z założenia najbardziej interesującą i wartościową częścią projektu badawczego wydaje się być follow-up pacjentów z dodatnim skринingiem. Obserwacja grupy 24 dzieci z dodatnimi wynikami przeciwciał realnie miało przynieść potencjalne korzyści – opóźnić rozwój choroby poprzez zastosowanie profilaktyki, a monitorowanie glikemii zapobiec rozwojowi kwasicy ketonowej. Wyniki tej wstępnej obserwacji są zachęcające: cukrzycę rozpoznawano wcześniej - żadne dziecko nie prezentowało objawów klinicznych, jak również żadne nie rozwinęło kwasicy. Badanie to jest zatem kolejnym potwierdzeniem sensowności prowadzenia badań przesiewowych w kierunku CT1 w grupach ryzyka. Takie też wnioski wysuwa na koniec swojej rozprawy doktorskiej autorka podkreślając, że zidentyfikowanie dzieci we wczesnym przedobjawowym stadium cukrzycy typu 1 z zachowanym wydzielaniem insuliny daje szansę na skuteczne leczenie w przyszłości.

Ograniczeniem pracy jest niewątpliwie liczebność grupy – ze względu na niesprzyjające okoliczności realizacji badania (okres pandemii Covid) follow-up udało się przeprowadzić niestety tylko u 17 osób (74%). Prawdopodobnie również z tego powodu ogólna rekrutacja

pacjentów do badania najlepiej pod względem ilości wyglądała w roku 2019 – przed pandemią. Siłą badań skriningowych jest liczebność i szeroka dostępność, jednakże aby to stało się możliwe i powszechne, potrzeba takich właśnie projektów, szczególnie w kontekście jednoznacznego określenia czynników ryzyka szybkiego ujawnienia choroby. Z tego też punktu widzenia interesujące by było, jak w przeprowadzonym badaniu wyglądała korelacja pomiędzy ilością stwierdzonych dodatnich przeciwciał a dalszym rozwojem choroby w sensie ujawnienia cukrzycy, IFG, IGT czy też wynikami prawidłowymi. Czy doktorantka przeprowadzała taką analizę? Proszę o uzupełnienie w tym zakresie.

Podsumowanie

Zaprezentowana do oceny rozprawa doktorska wskazuje na właściwe przygotowanie autorki do pracy naukowo-badawczej. Tezy pracy zostały oparte na sprawdzonej uprzednio metodyce prowadzenia badań przesiewowych, wykorzystano do tego współpracę z renomowanym ośrodkiem badawczym w Cardiff (Wielka Brytania). Wstępne badania pilotażowe w zakresie skriningu w kierunku cukrzycy typu 1 przeprowadzane w różnych, specyficznych populacjach są w perspektywie ich dalszego ogólnego rozwoju bardzo istotne – dzięki nim można dopracować standardy postępowania dotyczące np. wyboru najbardziej właściwego wieku przeprowadzania badań czy też konieczności powtarzania takich badań. Tym samym rozprawę doktorską Pani lek. med. Anety Zasim należy uznać za przydatną.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Anety Zasim zatytułowana: „Ocena występowania przeciwciał przeciw antygenom wysp trzustkowych u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 1 w oparciu o skrining selektywny” spełnia 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. Anety Zasim do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

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